

nefrologia



**Diagnosi
Prevenzione
Terapia
delle
Malattie renali**

MALATTIA RENALE CRONICA :

**la presenza persistente di alterazioni urinarie
(microalb. , proteinuria e / o ematuria) o anatomiche renali
o la riduzione della funzione renale stimata come
riduzione del VFG (< 60 ml/min)**

MALATTIA RENALE CRONICA : STADIAZIONE

Stadio	Descrizione	VFG (ml/min/1.73 m ²)
1	Danno renale con VFG normale o aumentato	>90
2	Danno renale con lieve riduzione del VFG	60-89
3	Moderata riduzione del VFG	30-59
4	Grave riduzione del VFG	15-29
5	Insufficienza Renale Terminale (ESKD)	<15

I.R.C.



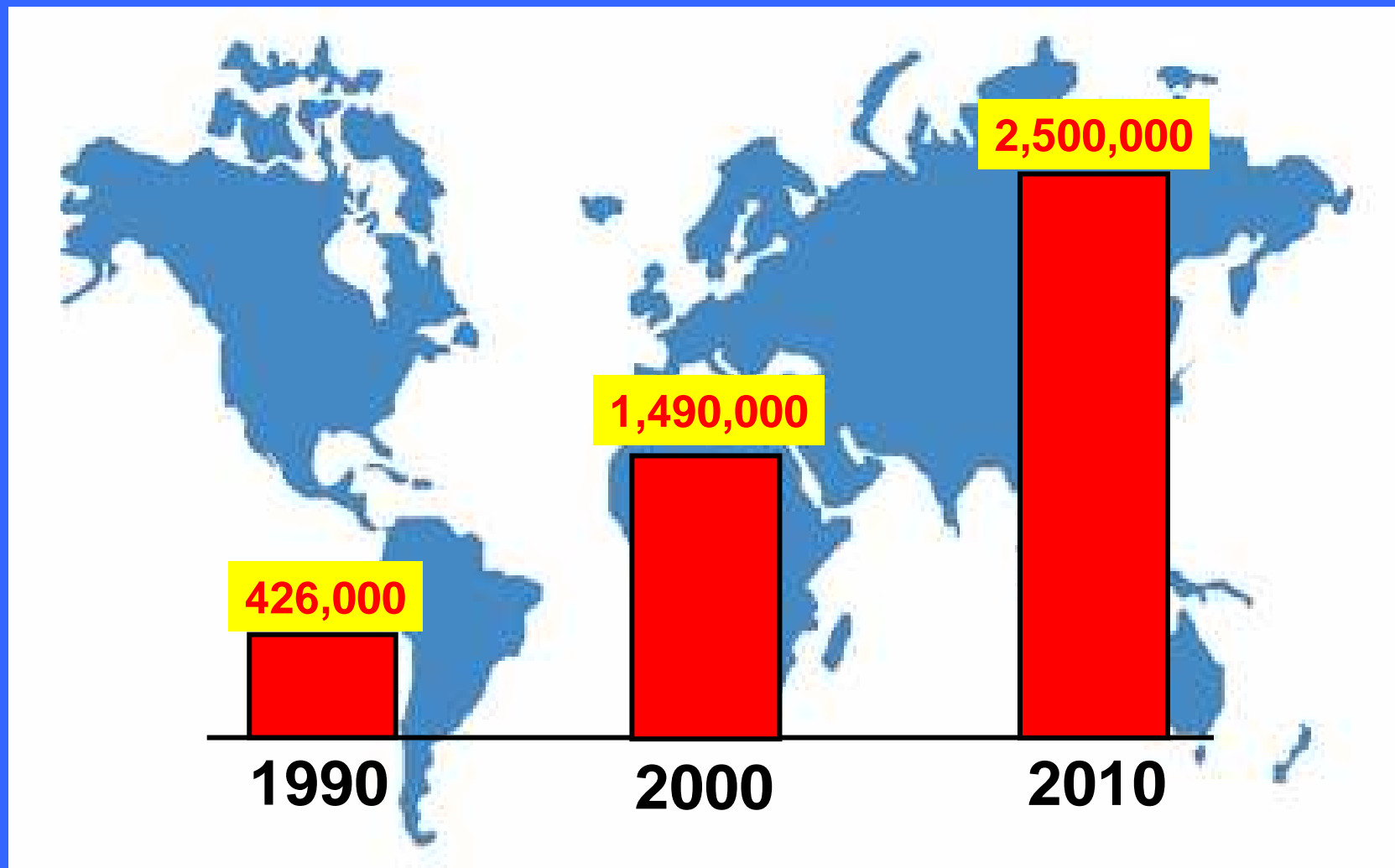
PREVALENZA

RILEVANZA

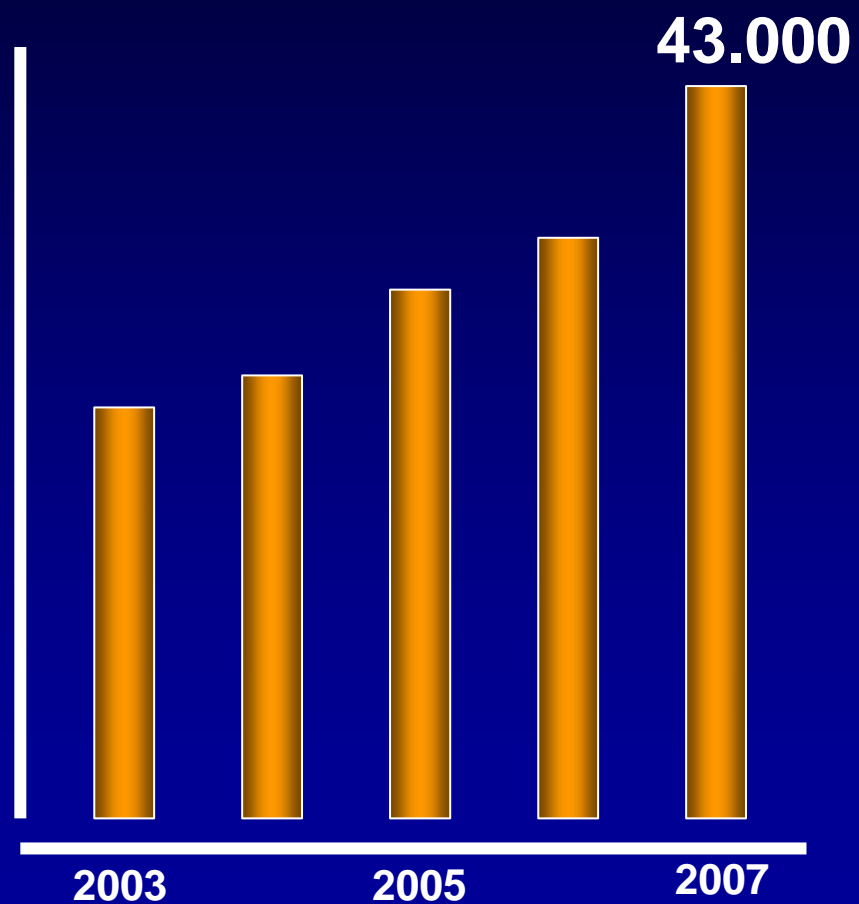
IMPATTO

Delle Malattie Renali

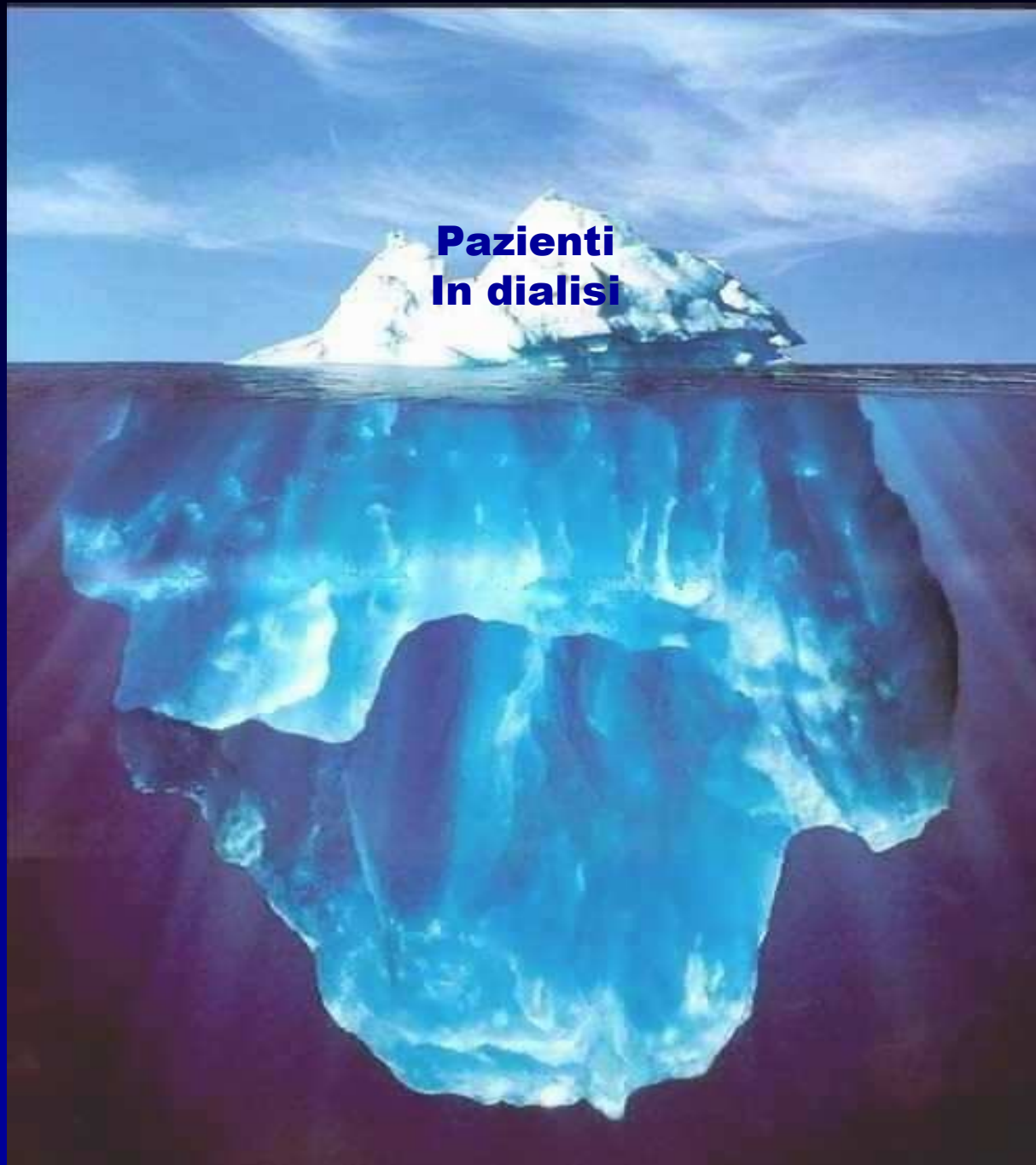
NUMERO DI PAZIENTI IN DIALISI NEL MONDO



PAZIENTI IN DIALISI IN ITALIA



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



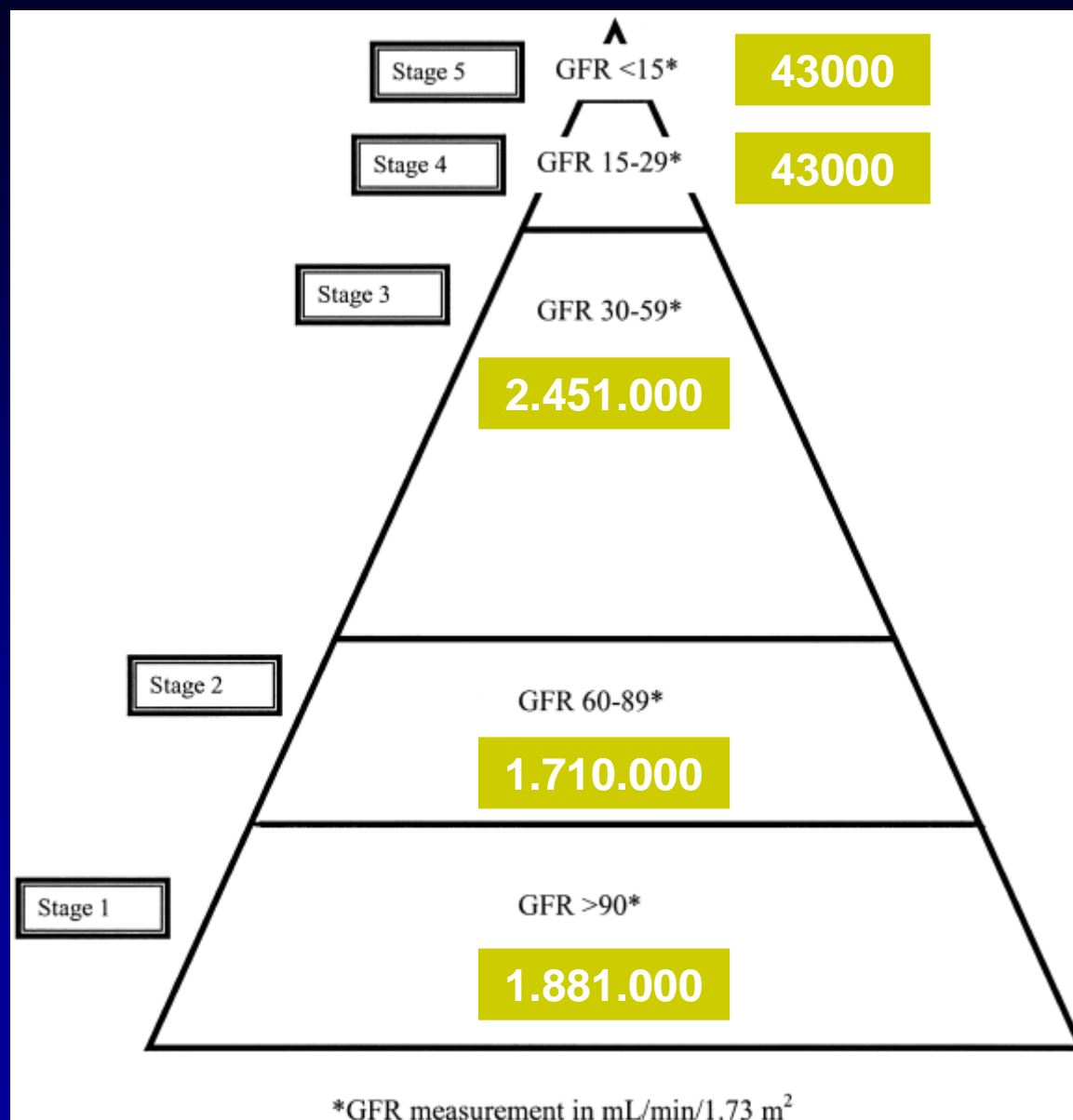
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

PREVALENCE OF CKD IN THE US GENERAL POPULATION (NHANES III Survey 2003)

CKD Stage	% of population		
• Stage 1 (GFR > 90, Alb+)	3.3		
• Stage 2 (GFR 60 - 90, Alb+)	3.0		
• Stage 3 (GFR 30 - 60)	4.3	}	4.7%
• Stage 4 (GFR 15 - 30)	0.2		
• Stage 5 (GFR < 15)	0.2		
TOTAL	11		

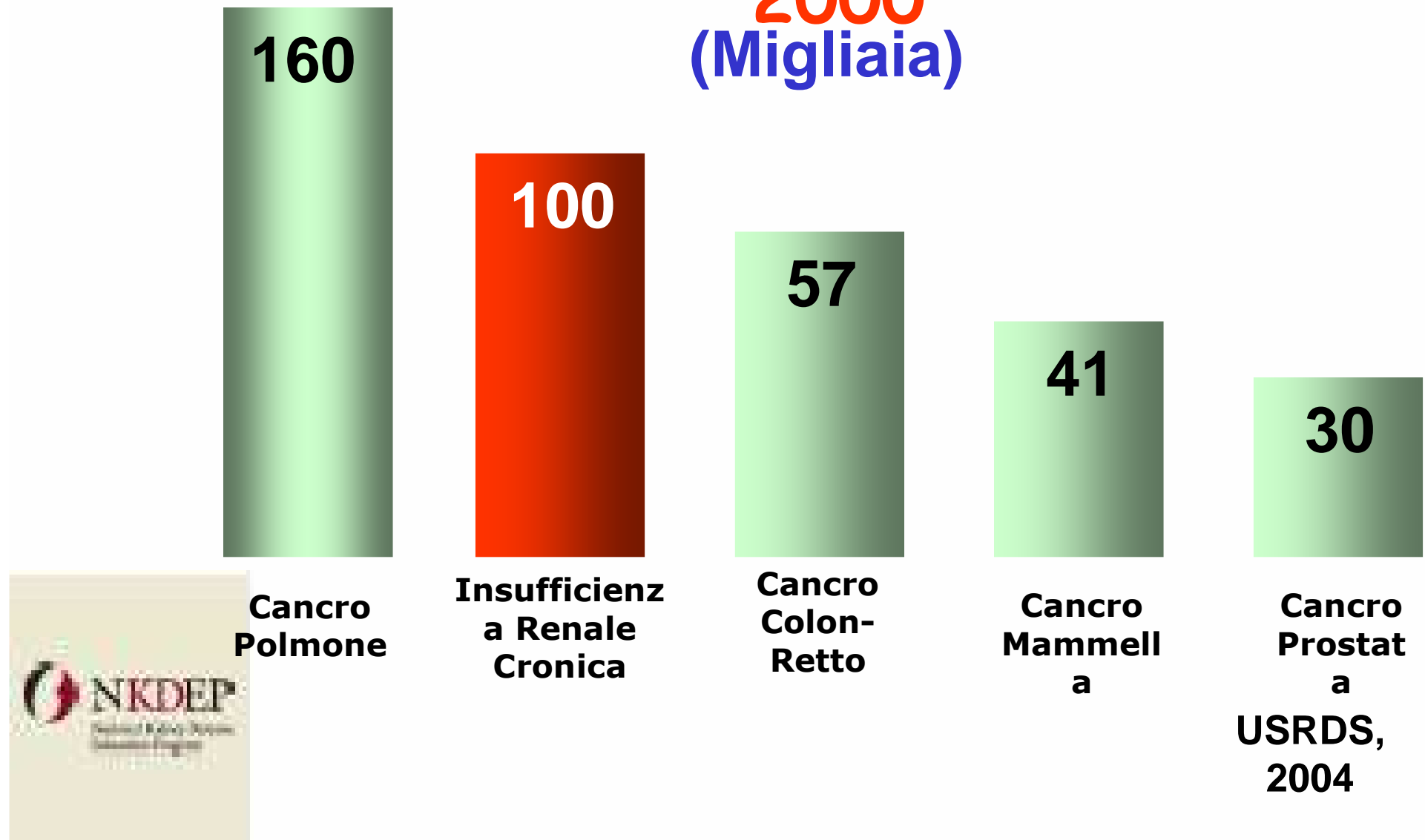
ESTRAPOLAZIONE ALL'ITALIA

6.128.000
nefropatici



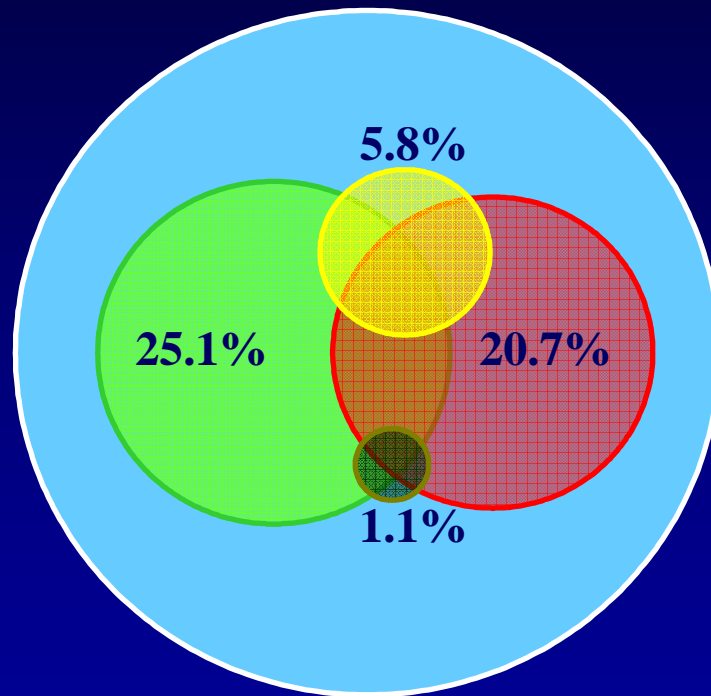


L'Insufficienza Renale Cronica vs Mortalità per Cancro in USA nel 2000 (Migliaia)

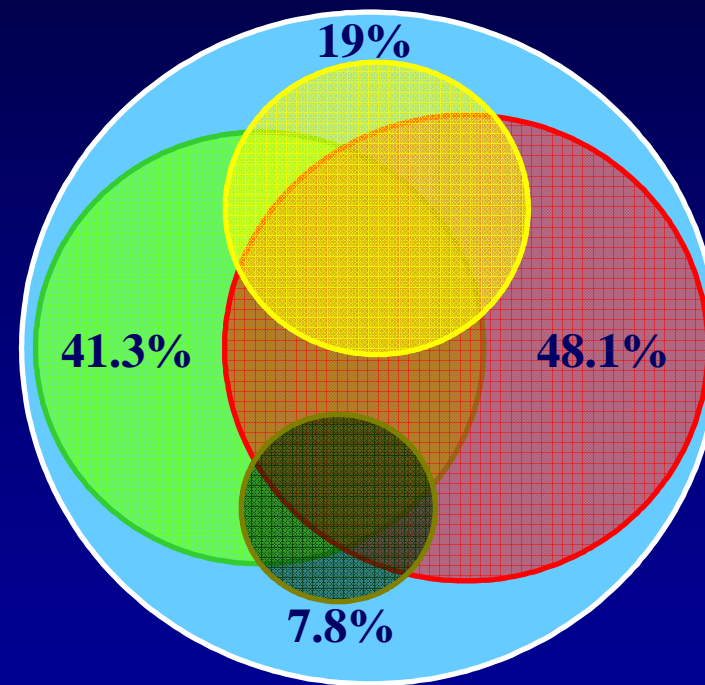


Kidney Failure, Heart Failure , and Diabetes; Number of patients and costs; USA 2002

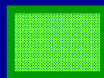
Numbers



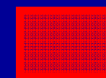
Costs



Total Medicare



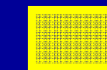
Diabetes



Heartfailure



Dialysis/Tx



CKD

MALATTIA RENALE CRONICA

PROBLEMI

- CLINICO
- SOCIALE
- ECONOMICO

CHRONIC KIDNEY DISEASE AS A PUBLIC HEALTH PROBLEM

AJKD 2002

**LE MALATTIE RENALI CRONICHE SONO UNA
DELLE PRIORITA' DELL'ERA DELLA TRANSIZIONE
EPIDEMIOLOGICA**

Center for Disease Control and Prevention 2007

MALATTIE RENALI COME MALATTIE SISTEMICHE

MALATTIE

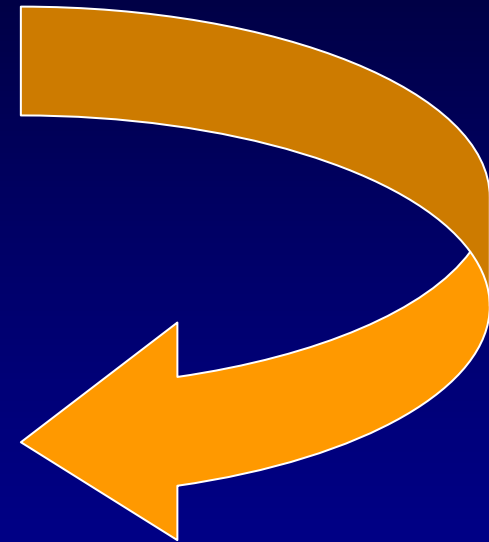
- * SISTEMICHE**
- * DISMETABOLICHE**
- * EMATOLOGICHE**

→ **Malattie renali**

**MALATTIE SISTEMICHE
DISMETABOLICHE
EMATOLOGICHE**



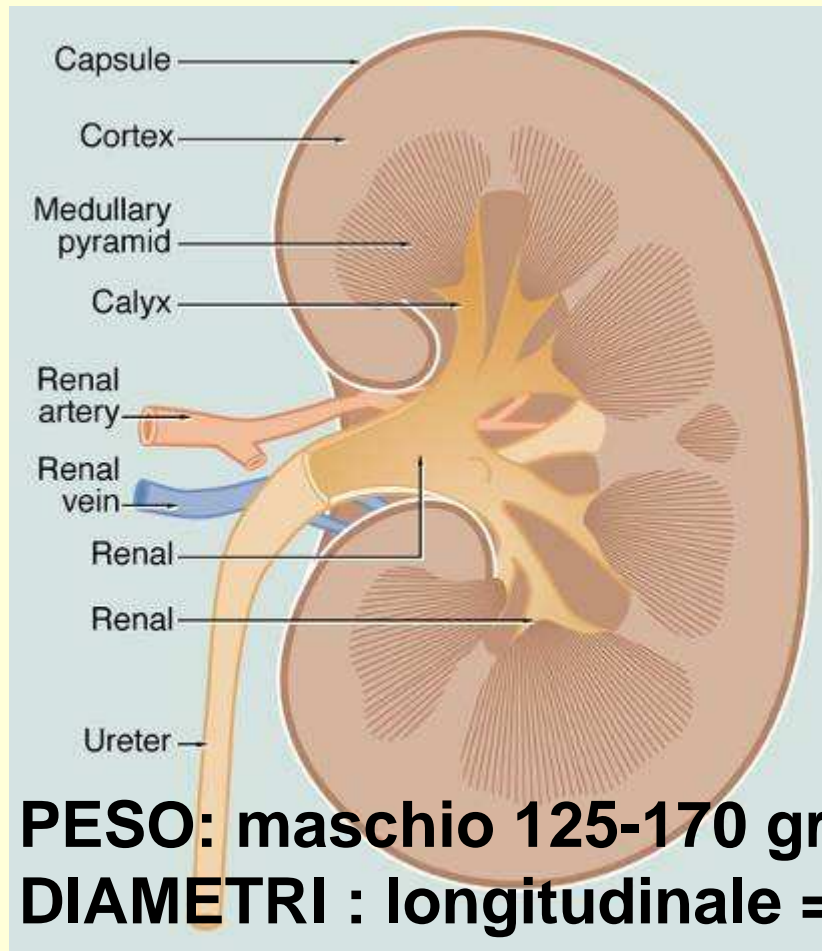
Malattie renali



**DANNI IN ALTRI ORGANI
O APPARATI**

- INTRODUZIONE ALLE MALATTIE RENALI
- ELEMENTI DI DIAGNOSTICA DELLE MALATTIE RENALI

Normal Kidney Structure

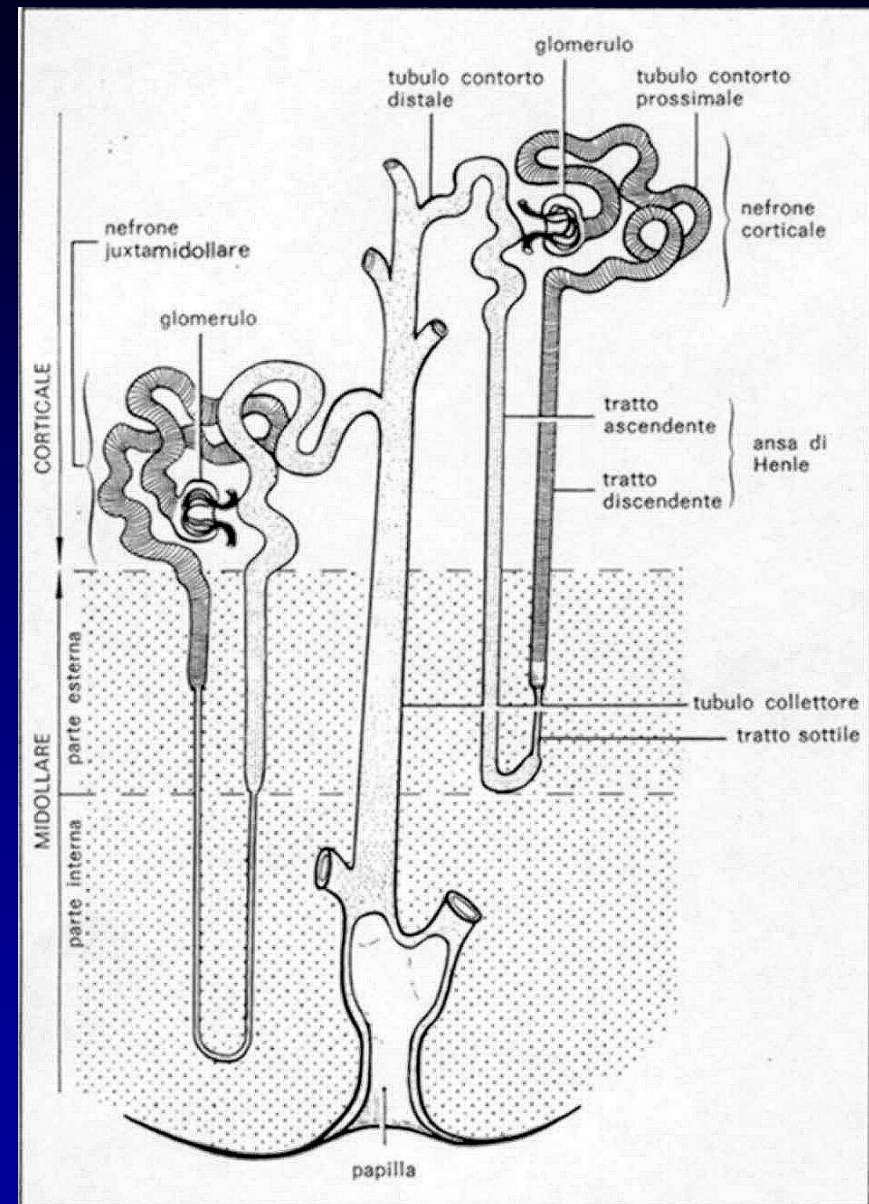
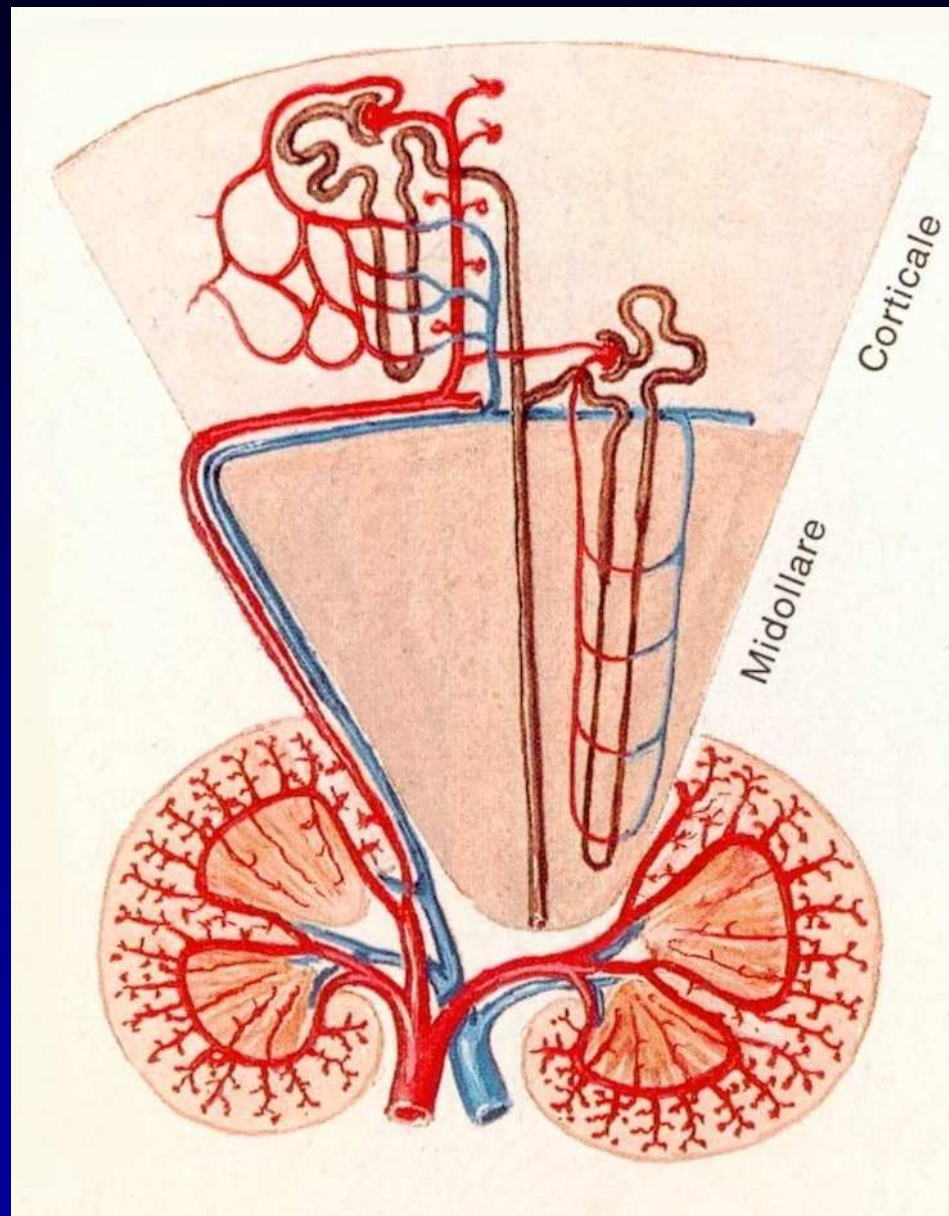


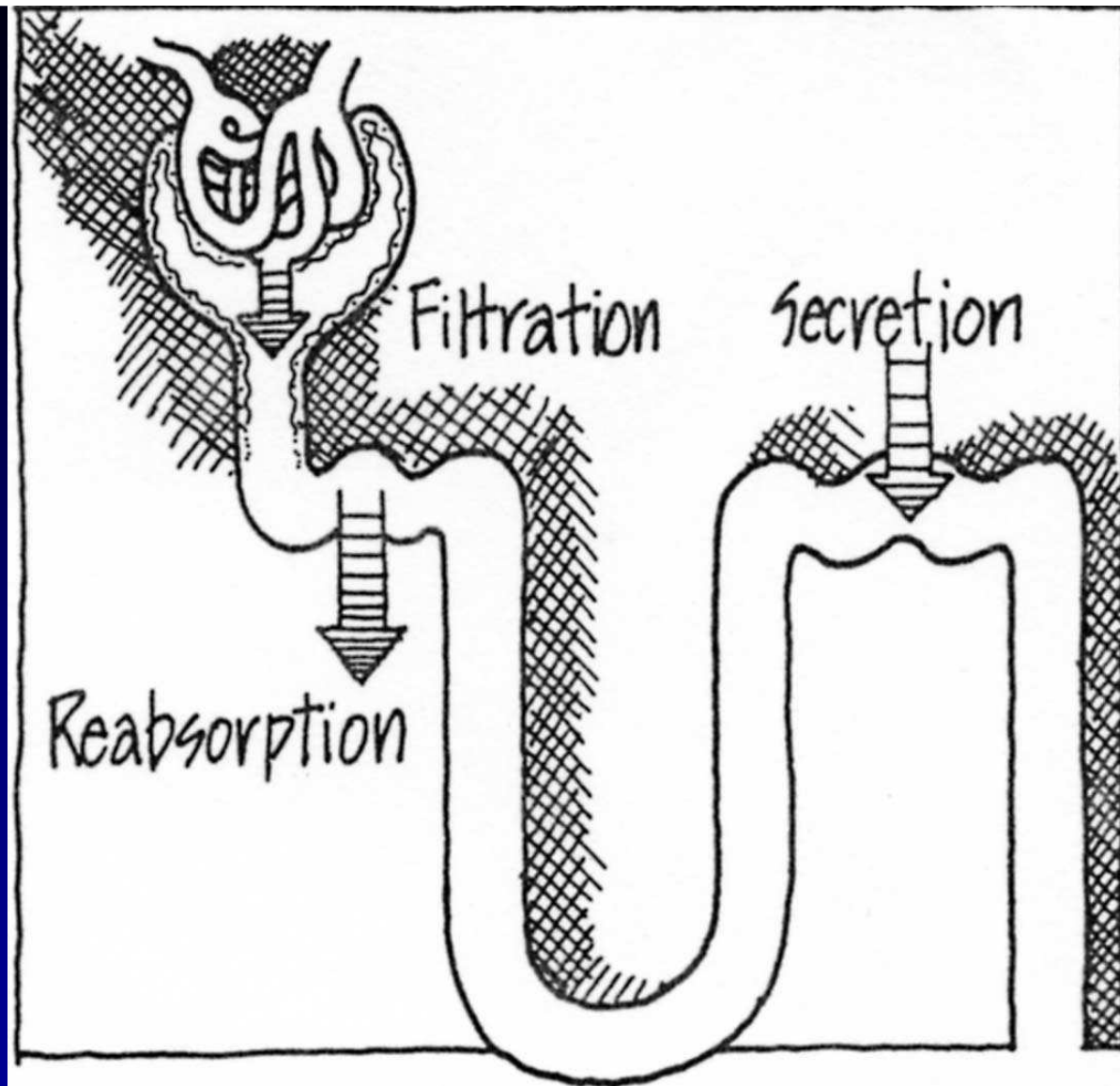
PESO: maschio 125-170 gr; femmina 115-150 gr

DIAMETRI : longitudinale = 11-12 cm

trasversale = 5-7 cm

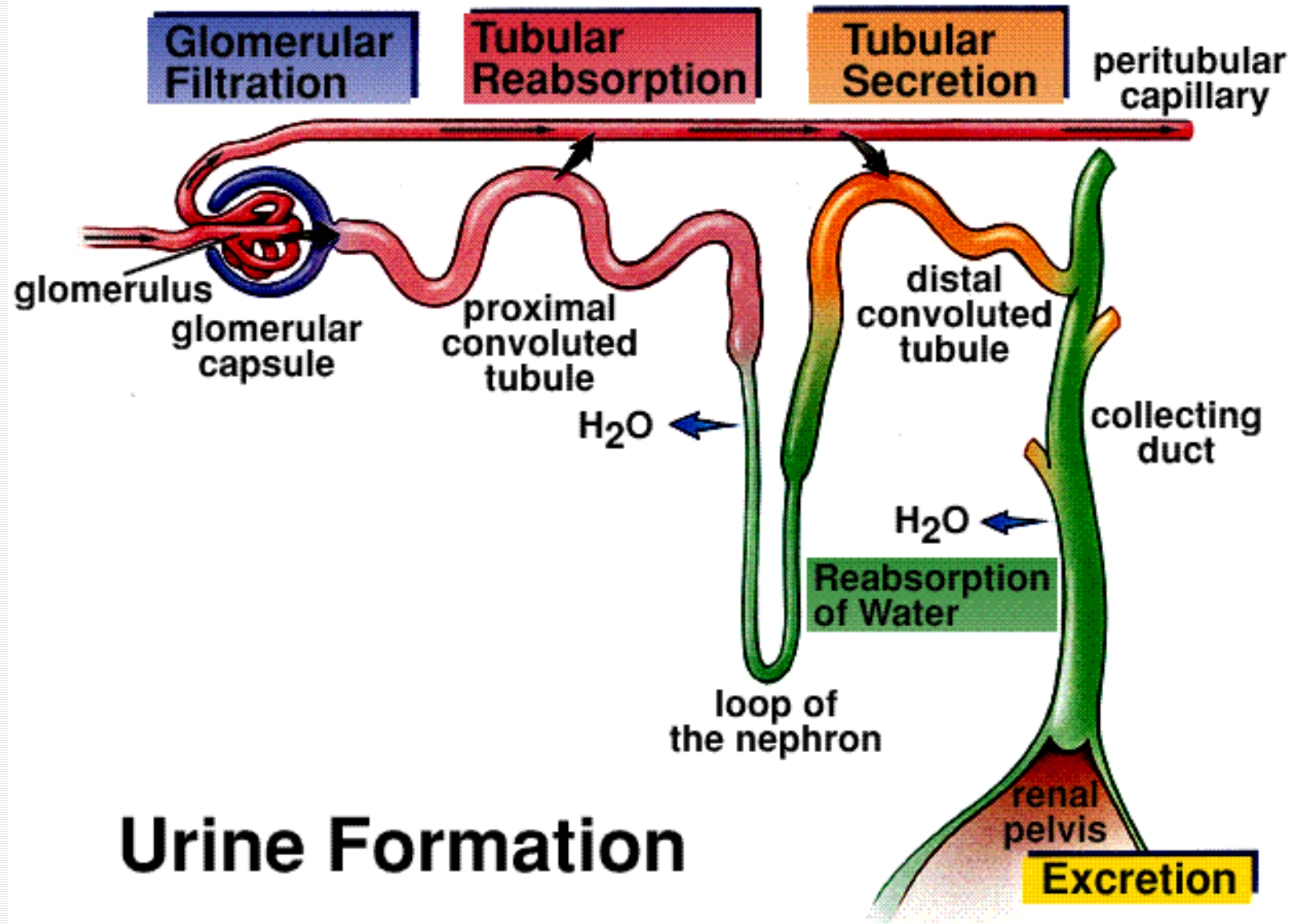
SPESSORE: 2.5-3 cm

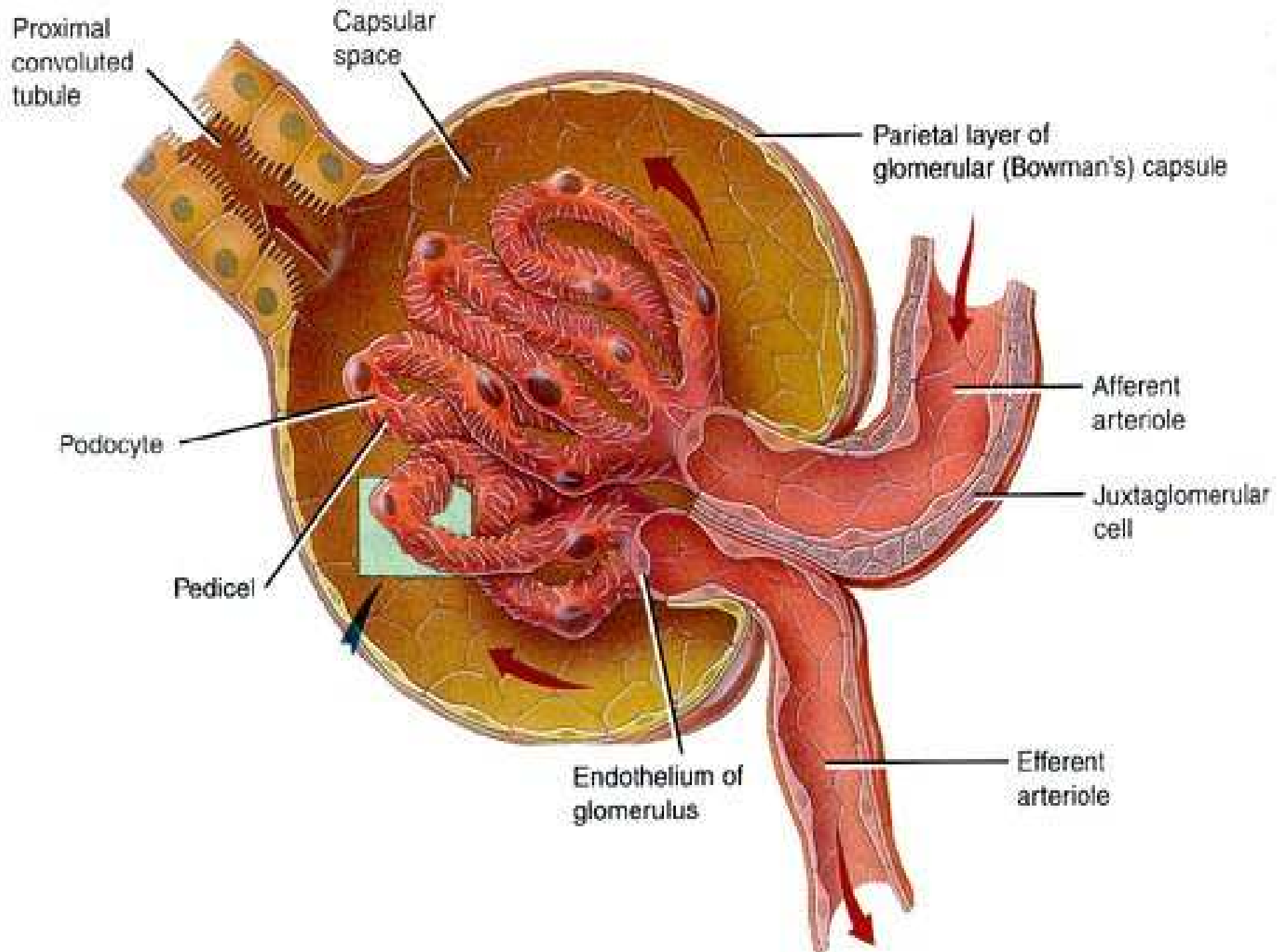




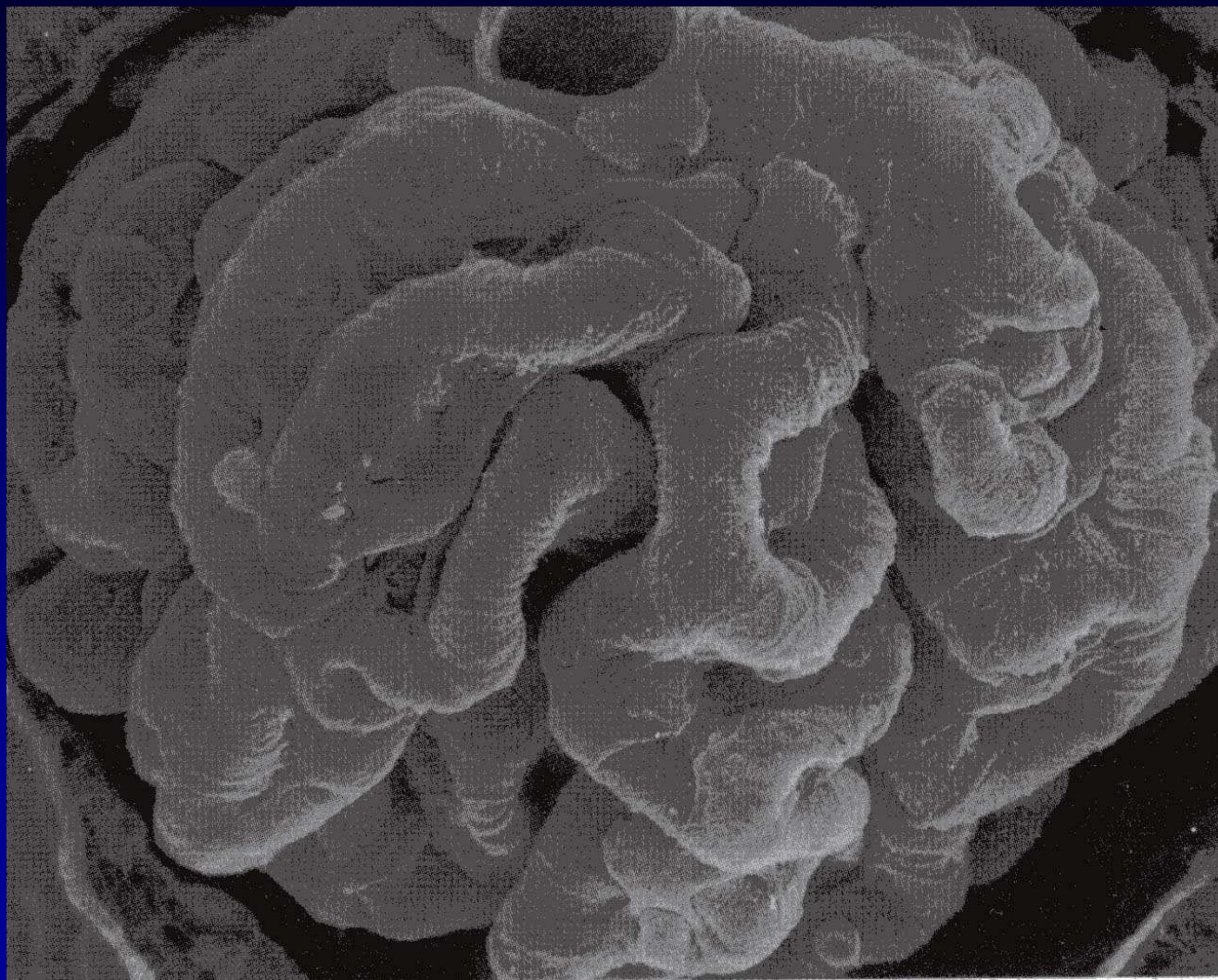
NEFRONE: unità anatomo funzionale (glomerulo, t.prossimale, ansa di Henle, t. distale, collettore)
Ogni rene contiene da 800.000 a 1.200.000 nefroni

Sylvia S. Mader, Inquiry into Life, 8th edition. Copyright © 1997 The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



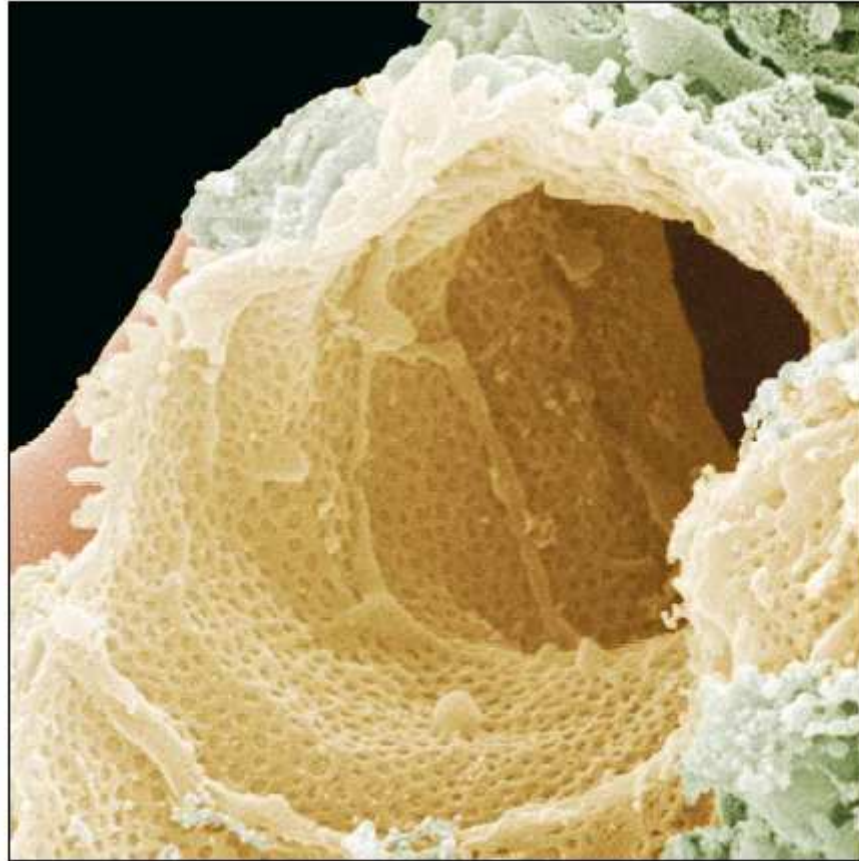


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

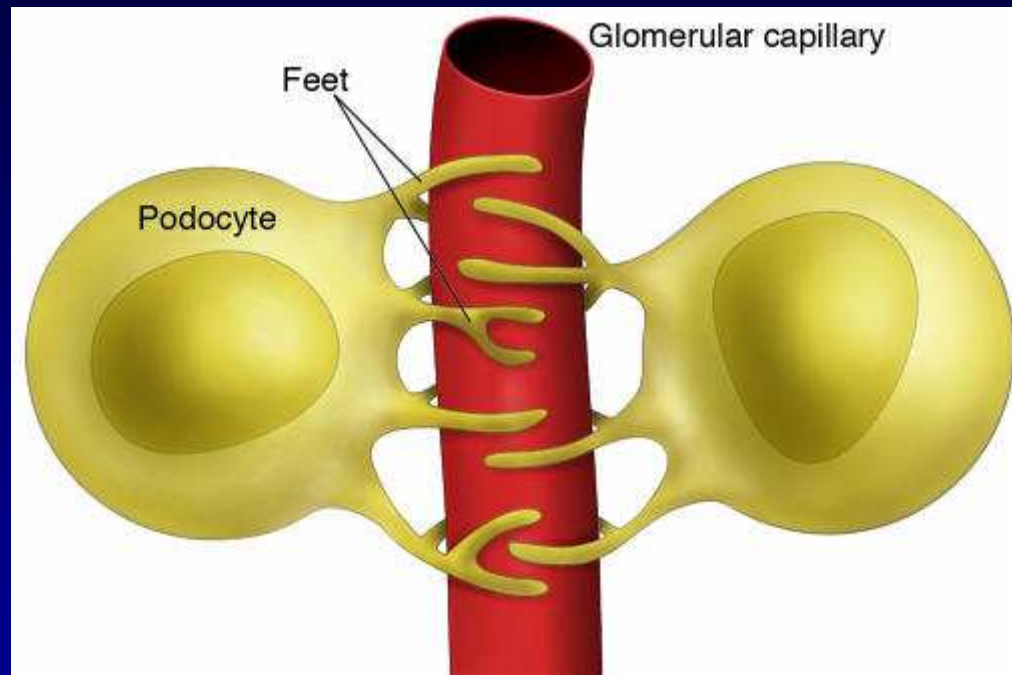


Scanning electron micrograph of kidney capillary

Science Photo Library

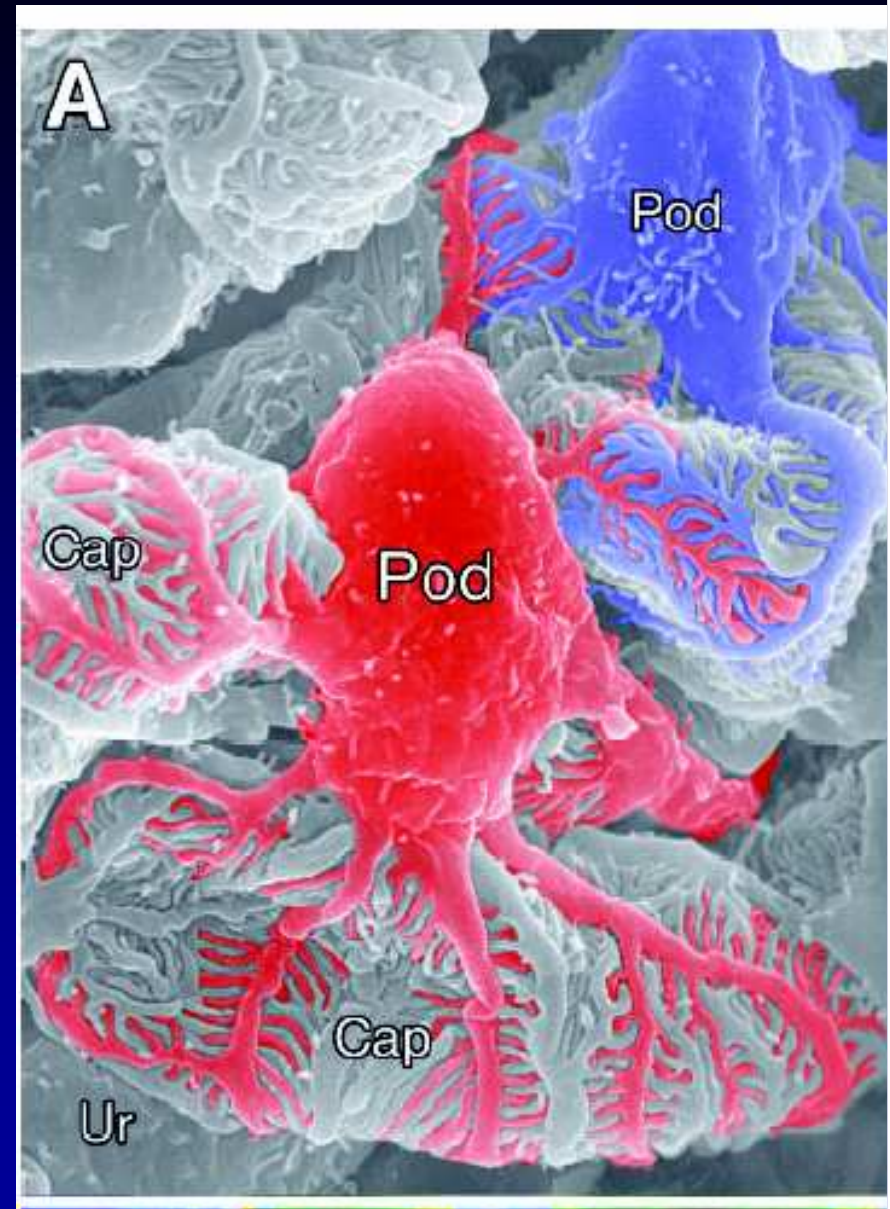
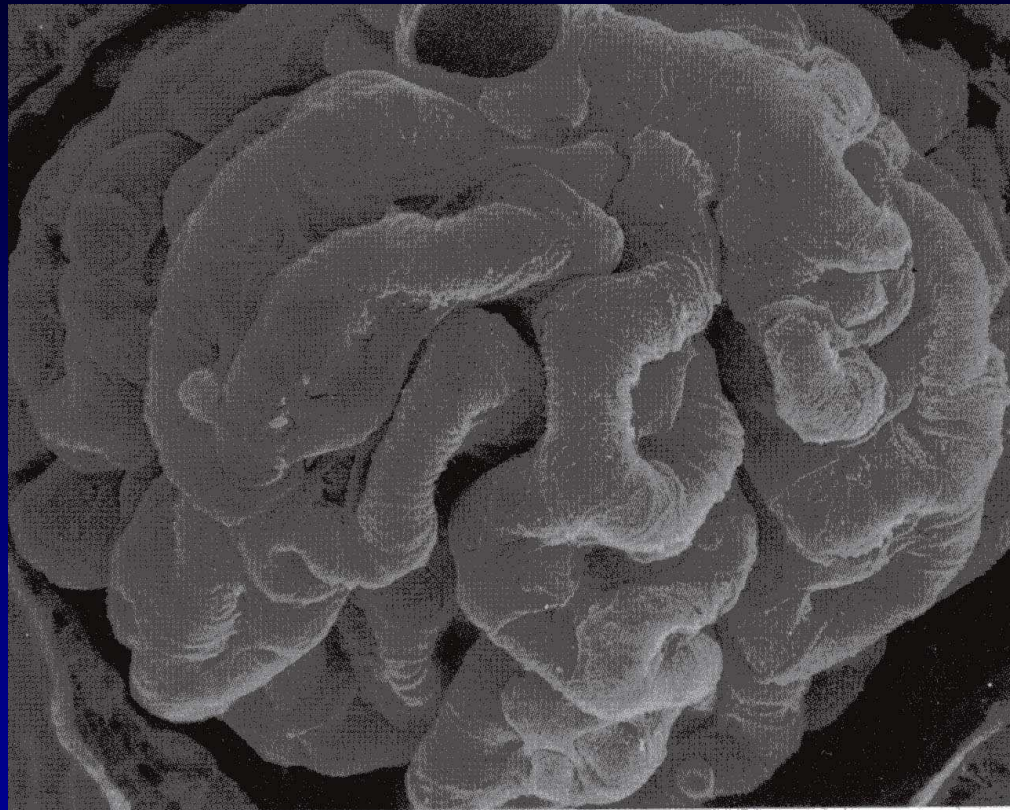
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

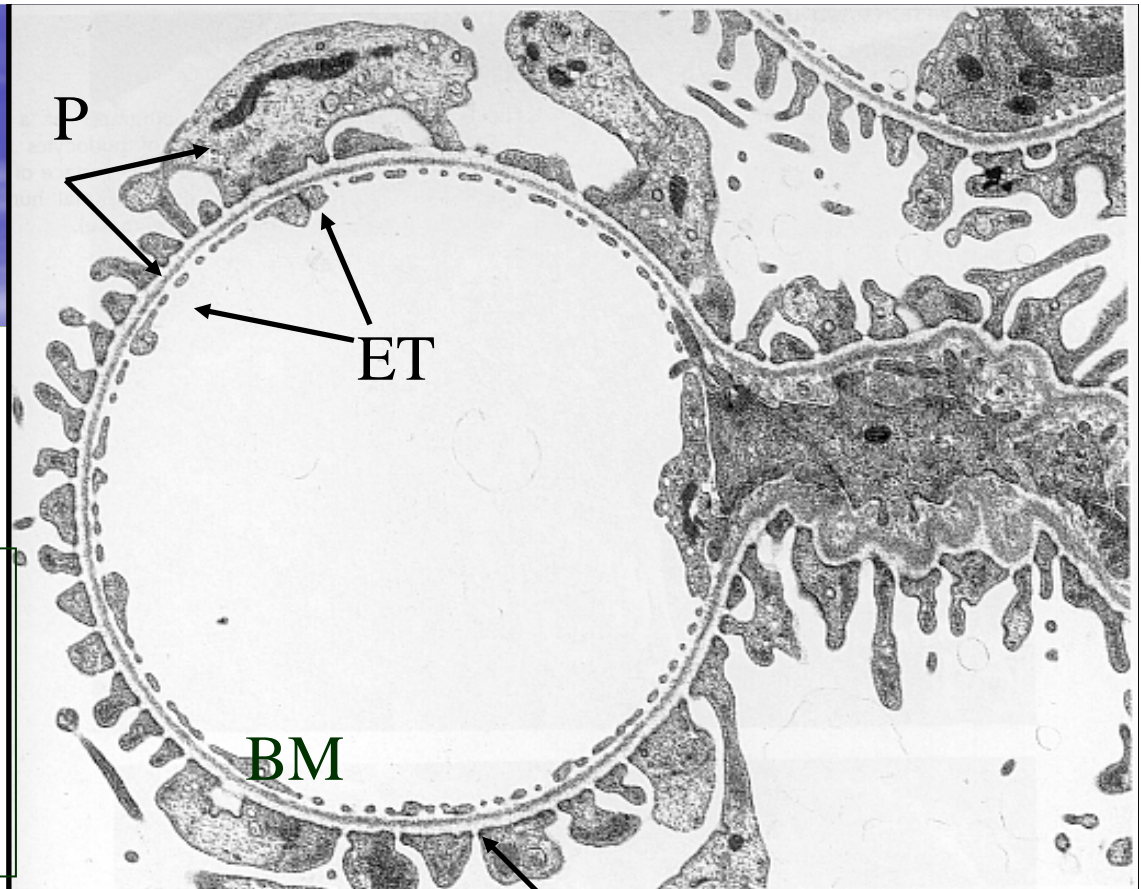
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



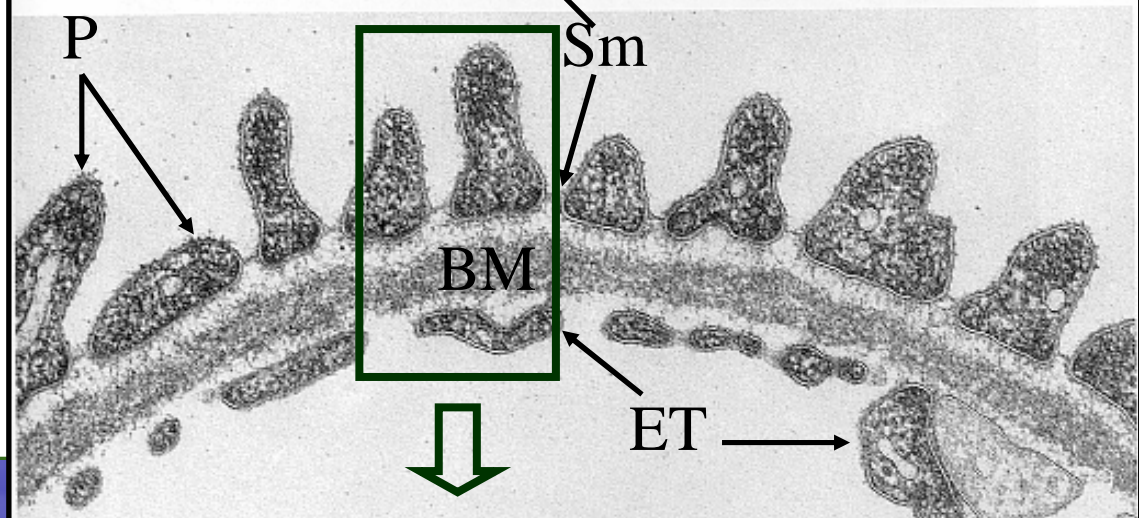
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

*Structure of the * filtration barrier*

Podocyte	P
Basement membrane	BM
endothelium	ET
Slit membrane	Sm



Slit membrane



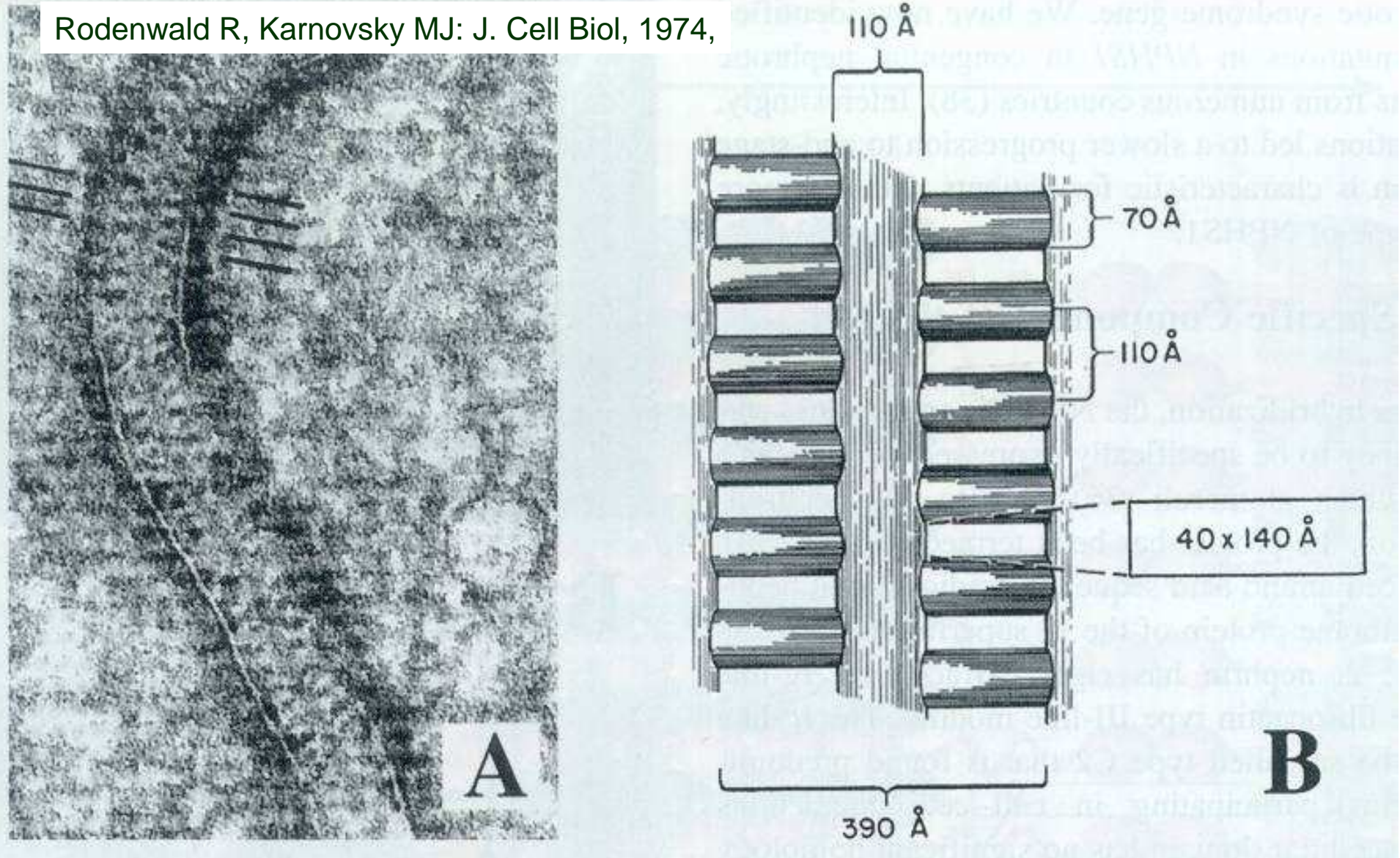
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

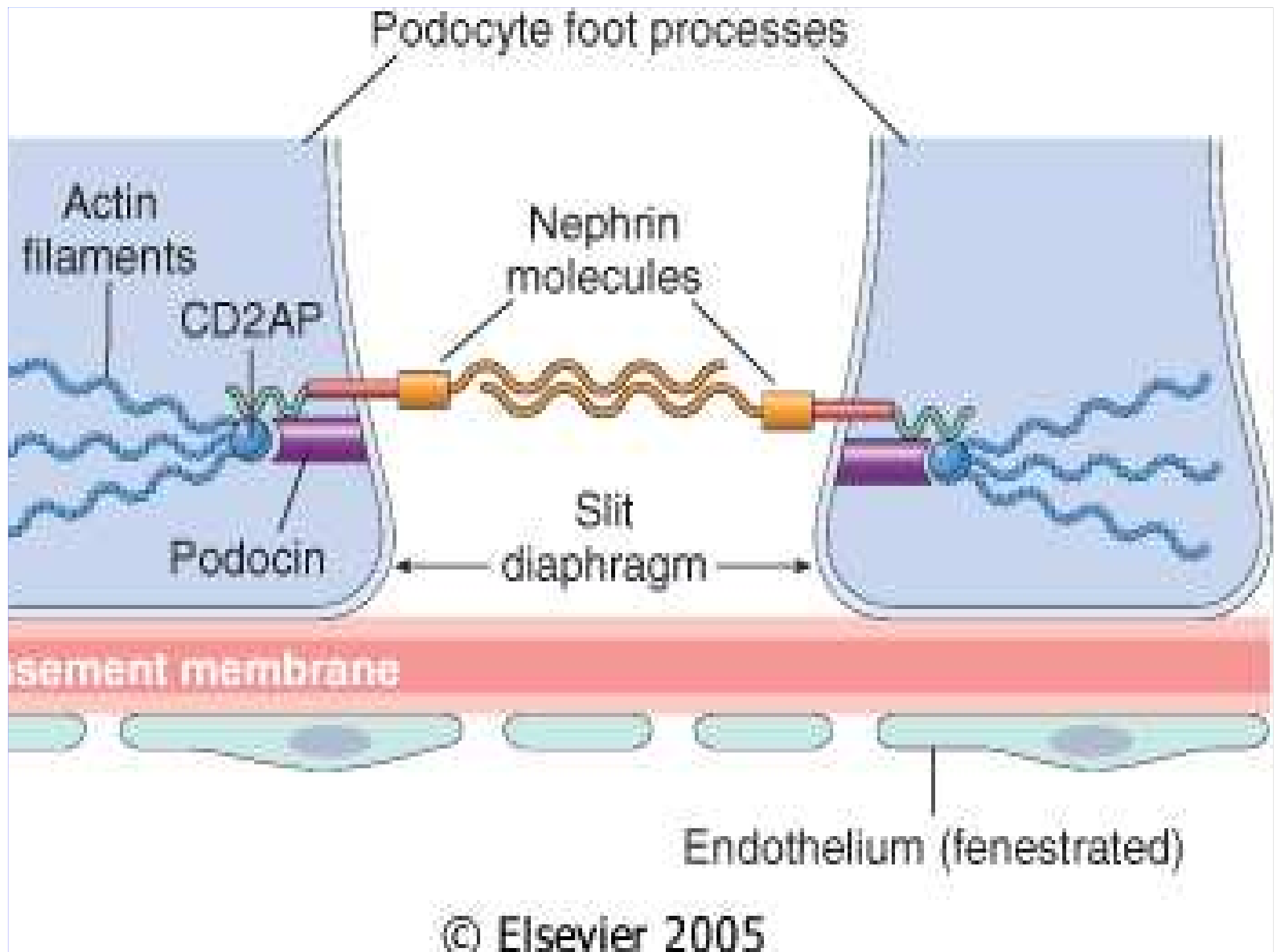


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

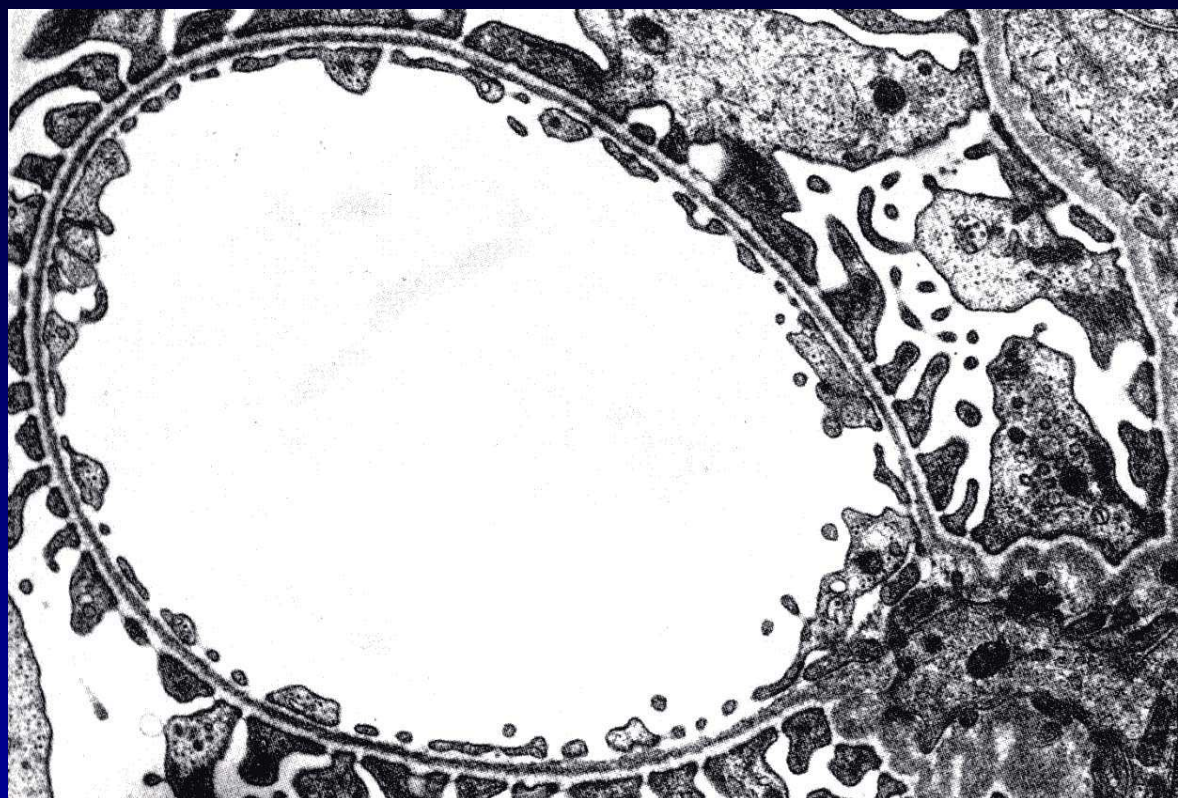
Zipper-like morphologic structure of the podocyte slit diaphragm

Rodenwald R, Karnovsky MJ: J. Cell Biol, 1974,



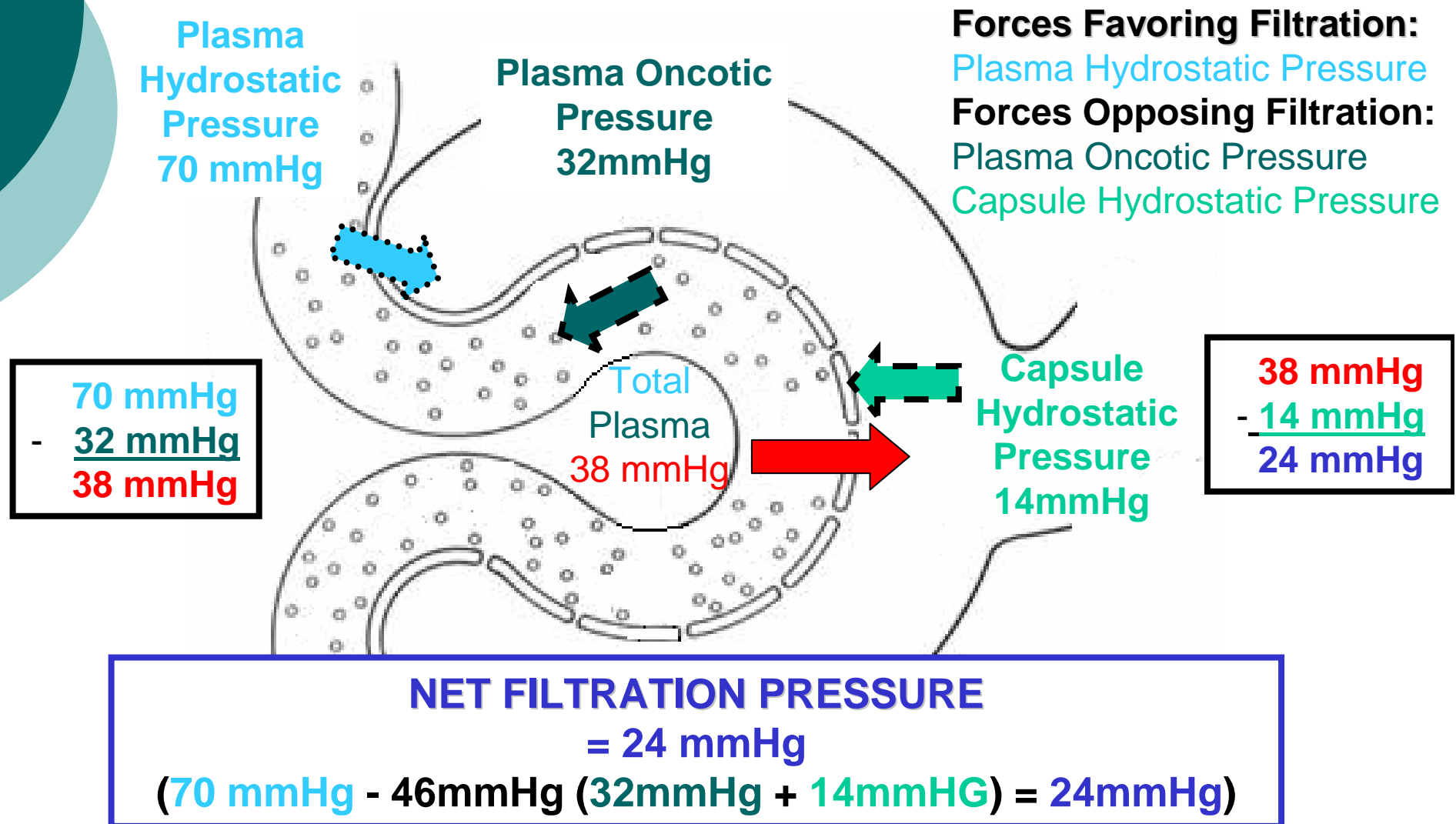


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Glomerular Filtration



RENE

**FUNZIONE
EMUNTORIA**

**FUNZIONE
OMEOSTATICA**

**FUNZIONE
ENDOCRINA**

RENE

FUNZIONE EMUNTORIA

ELIMINAZIONE LIQUIDI

ELIMINAZIONE PRODOTTI DEL CATABOLISMO

FUNZIONE OMEOSTATICA

FUNZIONE ENDOCRINA

RENE

FUNZIONE EMUNTORIA

ELIMINAZIONE LIQUIDI

ELIMINAZIONE PRODOTTI DEL CATABOLISMO

FUNZIONE OMEOSTATICA

MANTENIMENTO VOLUME

MANTENIMENTO PRESSIONE ARTERIOSA

MANTENIMENTO CONCENTRAZIONE
ELETTROLITICA

MANTENIMENTO EQUILIBRIO ACIDO-BASE (pH)

FUNZIONE ENDOCRINA

RENE

FUNZIONE EMUNTORIA

ELIMINAZIONE LIQUIDI

ELIMINAZIONE PRODOTTI DEL CATABOLISMO

FUNZIONE OMEOSTATICA

MANTENIMENTO VOLUME

MANTENIMENTO PRESSIONE ARTERIOSA

MANTENIMENTO CONCENTRAZIONE
ELETTROLITICA

MANTENIMENTO EQUILIBRIO ACIDO-BASE (pH)

FUNZIONE ENDOCRINA

PRODUZIONE DI ORMONI

RENINA

ERITROPOIETINA

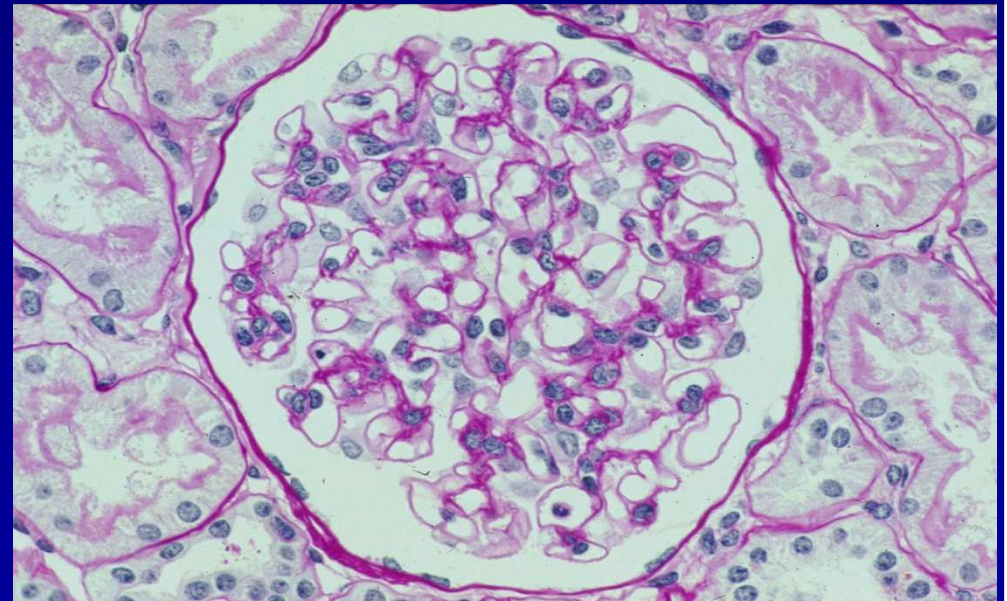
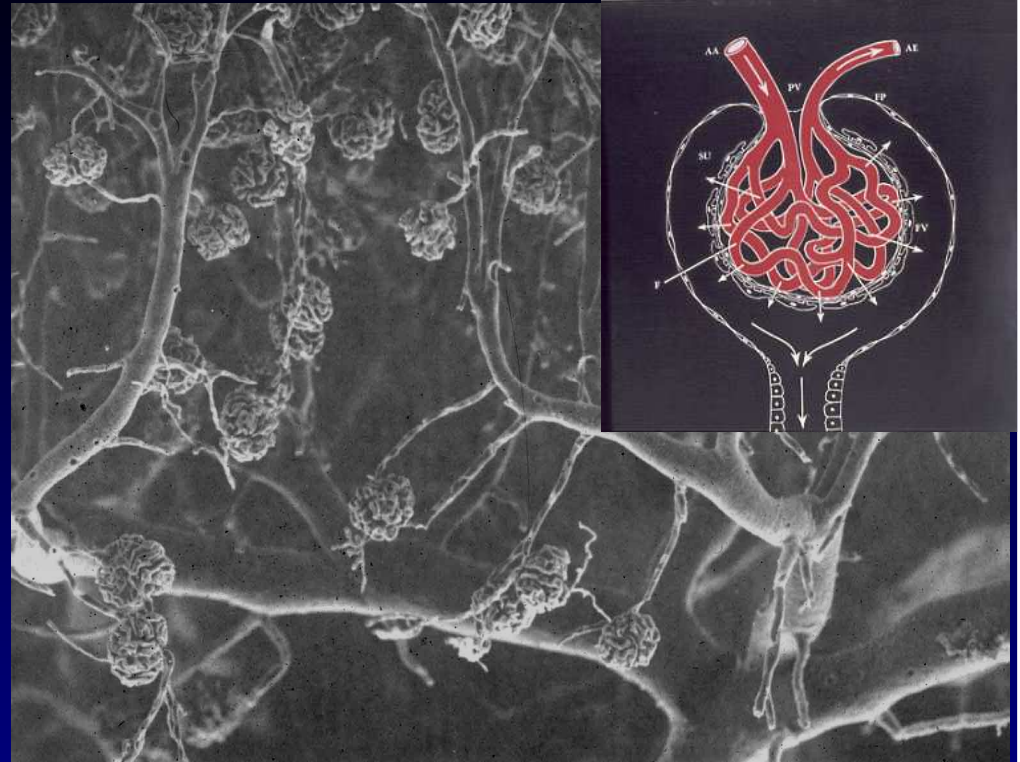
VITAMINA D

PROSTAGLANDINE

NOXA
PATOGENA



VASI
GLOMERULI
TUBULI
INTERSTIZIO



N. VASCOLARI

N. GLOMERULARI

N. TUBULO-INTERSTIZIALI

N. IMMUNOLOGICHE

N. DISMETABOLICHE

N. INFETTIVE

N. TOSSICO-ISCHEMICHE

N. EREDITARIE

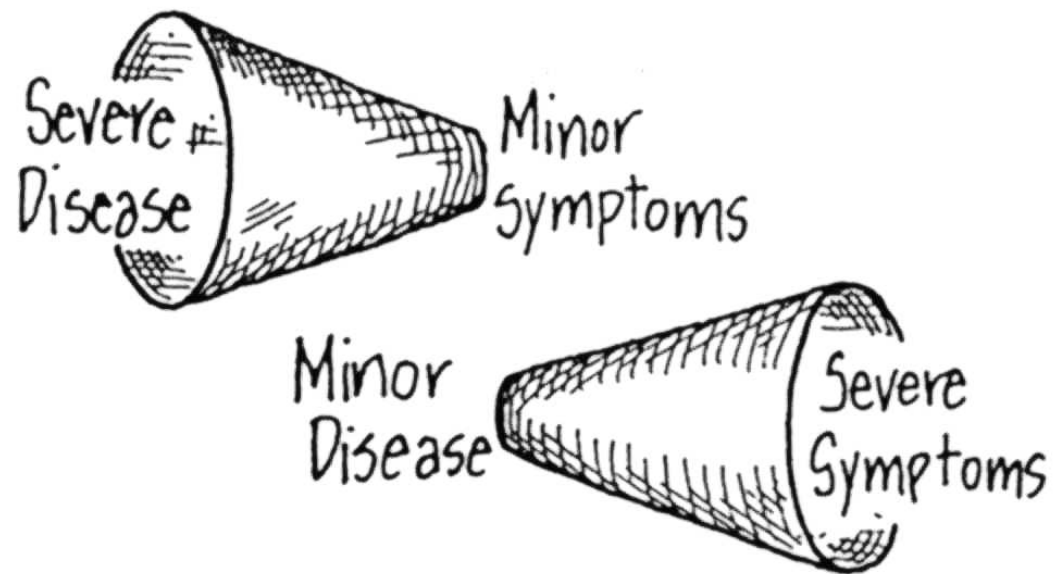
N. MALFORMATIVE

N. OSTRUTTIVE

VI E' UNA MALATTIA RENALE ?

COME FUNZIONANO I RENI ?

The Symptoms of Renal Disease



MODI DI ESORDIO DELLE MALATTIE RENALI

Forme sintomatiche

Forme asintomatiche

MODI DI ESORDIO DELLE MALATTIE RENALI

Forme sintomatiche

- ALTERAZIONI DELLA QUANTITA' DELLE URINE
(oligoanuria;poliuria)
- ALTERAZIONI DEL COLORE E ASPETTO DELLE URINE
(urine rosse,urine scure,urine torbide etc)
- DOLORE
(colica,dolore lombare,...)
- DISTURBI MINZIONALI
- EDEMI

Forme asintomatiche

MODI DI ESORDIO DELLE MALATTIE RENALI

Forme sintomatiche

Forme asintomatiche

- IL PAZIENTE NON HA ALCUN SEGNO O SINTOMO DI MALATTIA(sta bene)
- La malattia si manifesta con :
- A) alterazioni ematochimiche svelabili solo con esami di laboratorio
- B) anomalie urinarie svelabili solo con l'esame delle urine

SINDROMI

- SINDROME NEFROSICA
- SINDROME NEFRITICA
- INSUFFICIENZA RENALE A RAPIDA EVOLUZIONE
- INSUFFICIENZA RENALE ACUTA
- INSUFFICIENZA RENALE CRONICA
- EMATURIA MACROSCOPICA RECIDIVANTE
- ANOMALIE URINARIE ISOLATE(Ematuria microscopica e/o proteinuria <3.5 gr/die)

SINDROMI

- **SINDROME NEFROSICA** (edema, proteinuria>3.5g/die, ipodisprotidemia, dislipidemia)
- **SINDROME NEFRITICA** (oliguria, edema, ematuria, ipertensione, riduzione del filtrato glomerulare)
- **INSUFFICIENZA RENALE A RAPIDA EVOLUZIONE**
- **INSUFFICIENZA RENALE ACUTA**
- **INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**
- **EMATURIA MACROSCOPICA RECIDIVANTE**
- **ANOMALIE URINARIE ISOLATE(Ematuria microscopica e/o proteinuria <3.5 gr/die)**

DIAGNOSTICA MALATTIE RENALI

- Anamnesi
- Esami per valutare se vi è una malattia renale
- Esami per indagarne la causa e la gravità

ESAMI PER VALUTARE SE VI E' UNA MALATTIA RENALE (1° screening)

- ESAME URINE (con sedimento)
- CREATININEMIA
- CLEARANCE DELLA CREATININA

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



sangue bilirubina chetoni glucosio proteine pH



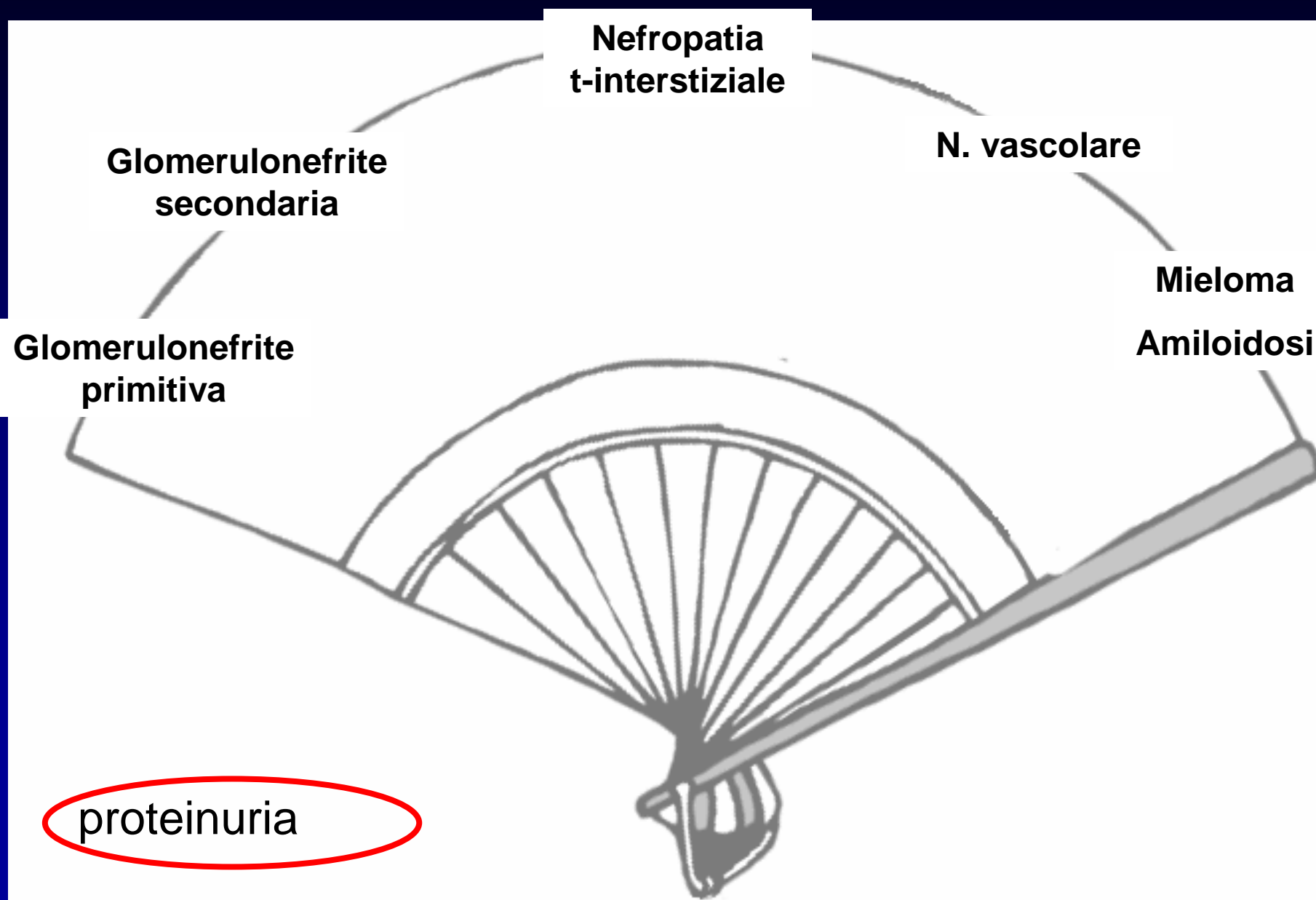
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

ESAME DELLE URINE

V.N.

- Peso specifico 1005 - 1030
- Proteine < 20 mg/L
- Emoglobina assente
- Glucosio assente
- Sedimento
< 5 G.B. x campo
< 5 G.R. x campo
alcune cellule epiteliali
alcuni cristalli

PAZIENTE CON ++ PROTEINURIA AD ES. URINE



PROTEINURIA ALL'ESAME URINE STANDARD



VALUTAZIONE QUANTITATIVA

(dosaggio su urine 24 ore)



VALUTAZIONE QUALITATIVA

(elettroforesi urine)

ANALISI QUALITATIVA DELLE PROTEINE URINARIE

(elettroforesi urine)

**PROTEINURIA
GLOMERULARE**



Albuminuria, transferrina,
immunoglobuline

**PROTEINURIA
TUBULARE**



Proteine a basso peso
molecolare (β_2 micro
etc)

**PROTEINURIA “DA
SOVRACCARICO”**



Catene leggere libere di
immunoglobuline
prodotte in eccesso

PROTEINURIA

- 1) ***P. GLOMERULARE:*** si ha nelle malattie glomerulari ed è dovuta ad alterata permeabilità del glomerulo alle proteine (albumina, globuline)

PROTEINURIA

- 1) **P. GLOMERULARE:** si ha nelle malattie glomerulari ed è dovuta ad alterata permeabilità del glomerulo alle proteine (albumina, globuline)
- 2) **P. TUBULARE:** si ha nelle malattie tubulo-interstiziali ed è causata da ridotto riassorbimento da parte dei tubuli di proteine a basso peso molecolare che sono liberamente filtrate dai glomeruli (es. beta-2-microglob.; alfa-1-microglob.)

PROTEINURIA

- 1) **P. GLOMERULARE:** si ha nelle malattie glomerulari ed è dovuta ad alterata permeabilità del glomerulo alle proteine (albumina, globuline)
- 2) **P. TUBULARE:** si ha nelle malattie tubulo-interstiziali ed è causata da ridotto riassorbimento da parte dei tubuli di proteine a basso peso molecolare che sono liberamente filtrate dai glomeruli (es. beta-2-microglob.; alfa-1-microglob.)
- 3) **P. “DA SOVRACCARICO”:** per aumentata produzione di una proteina anomala a basso peso molecolare che filtra liberamente il glomerulo (Bence Jones)

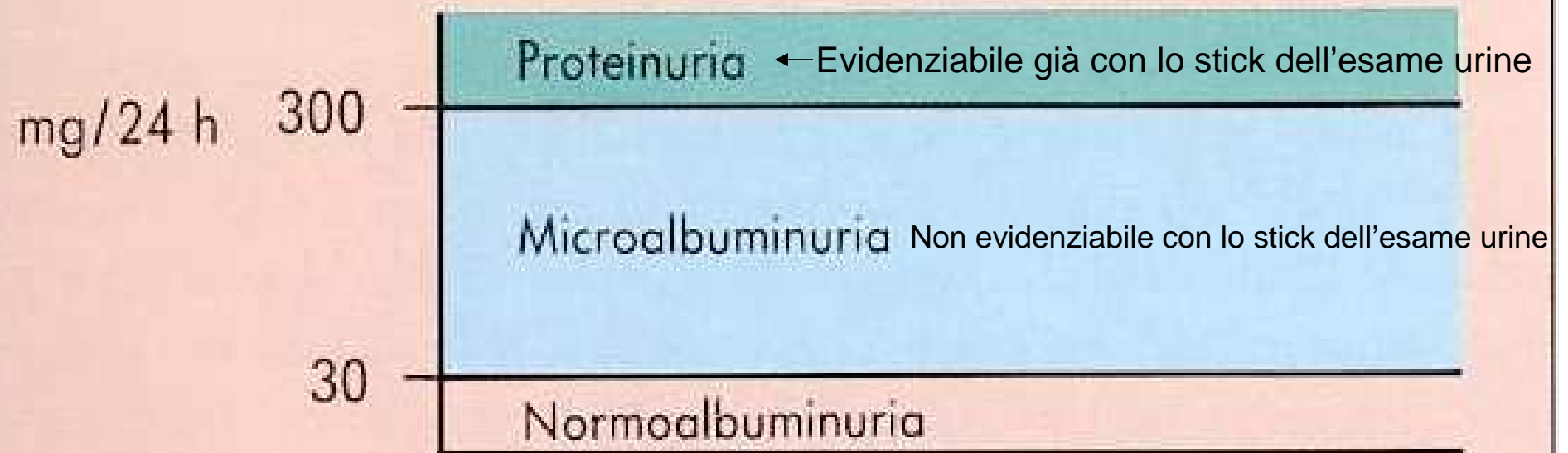
CREATININEMIA: prodotto metabolico della creatina muscolare. La sua produzione è proporzionale alle masse muscolari ed è costante. Ha un piccolo peso molecolare ed è liberamente filtrata dai glomeruli.

VALORI NORMALI: Maschio 0.80 - 1.1 mg/dl
Femmina 0.70 - 1 mg/dl

Microalbuminuria e proteinuria

ma/24 h	300	Proteinuria ← Evidenziabile già con lo stick dell'esame urine
---------	-----	---

Microalbuminuria e proteinuria



MICROALBUMINURIA

- Dosaggio della albumina nelle urine
- Valori superiori a 30 mg/die (o 20 µg/min) sono patologici
- Utilizzata per valutare stadi iniziali di nefropatia (soprattutto nel paziente diabetico o iperteso)

MICROALBUMINURIA è anche :

- Espressione di “disfunzione” endoteliale
- Marker prognostico per malattie vascolari

Albuminuria a frequent phenomenon

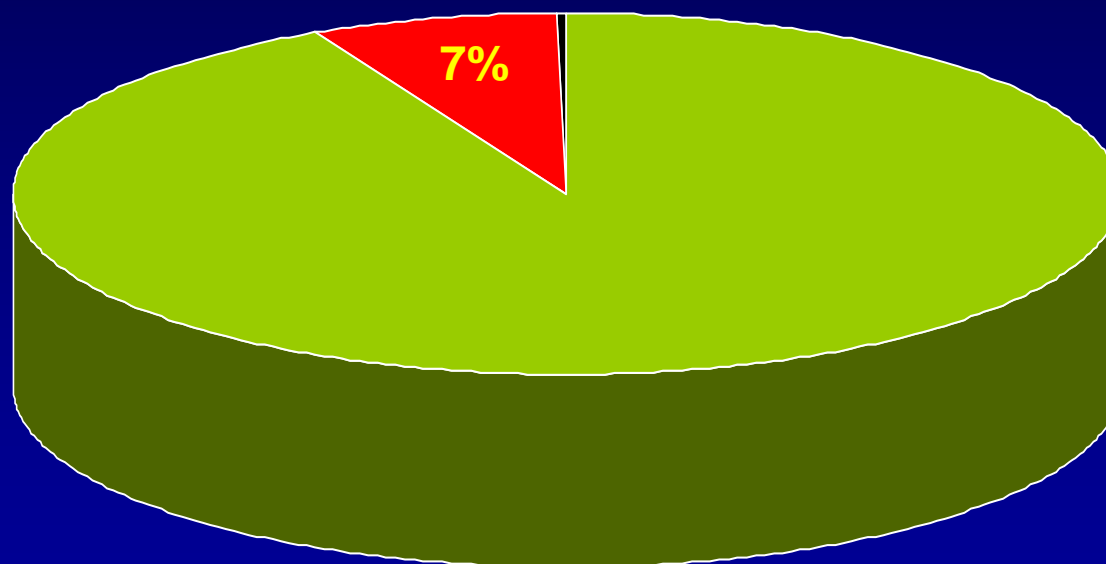
- Microalbuminuria is found frequently:
 - 6.3% in the USA general population (NHANES)
 - 7% in general population (PREVEND)
 - 20% in hypertensive population
 - up to 40% in diabetes



Albuminuria (UAC) Prevalences in the General Population

microalbuminuria

20-200 mg/l



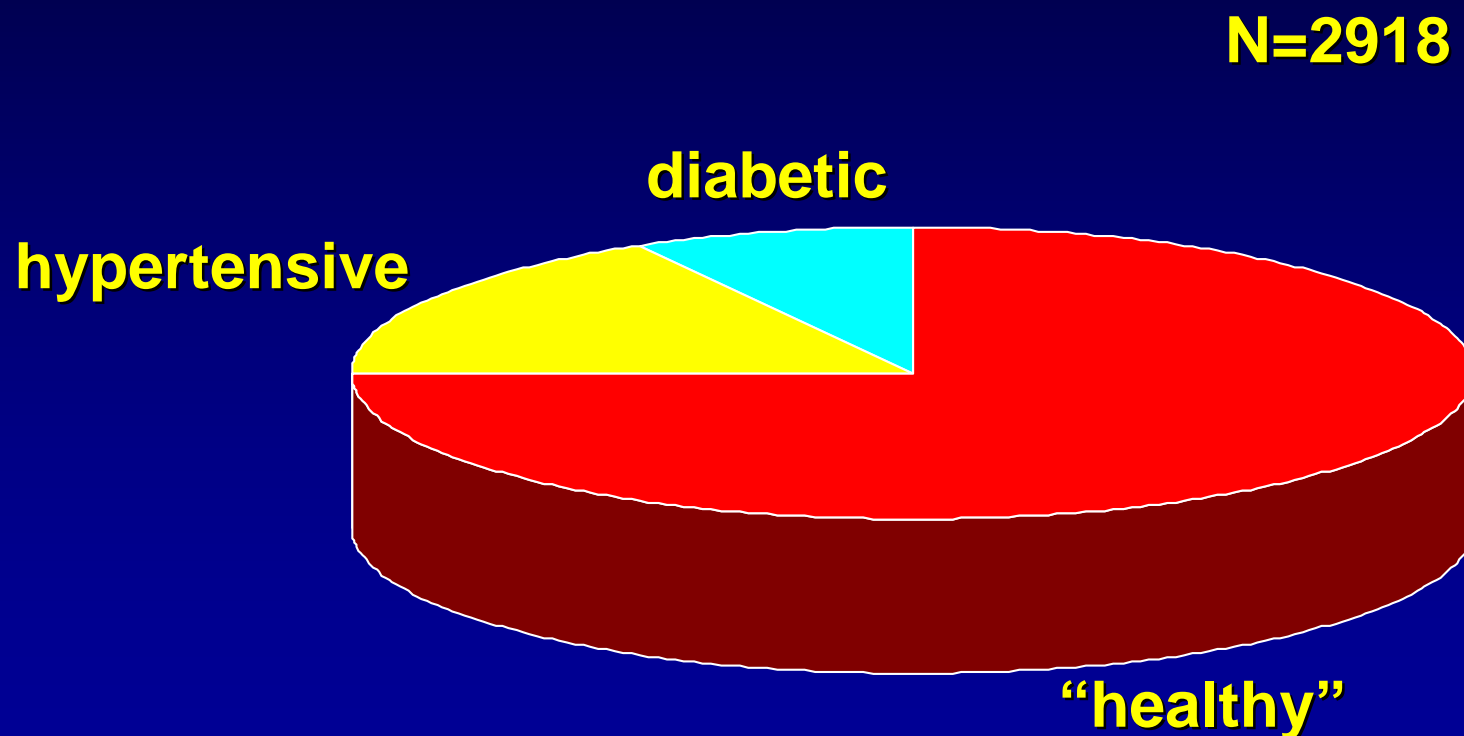
n=40,856

normal

Hillege HL et al. J Int Med 2001



MA related to Underlying Disease self reported data



Hillege et al. J Int Med 2001;249:519-26

Kidney International, Vol. 66, Supplement 92 (2004), pp. S18–S21

ALBUMINURIA PREDICTING OUTCOME IN THE GENERAL POPULATION

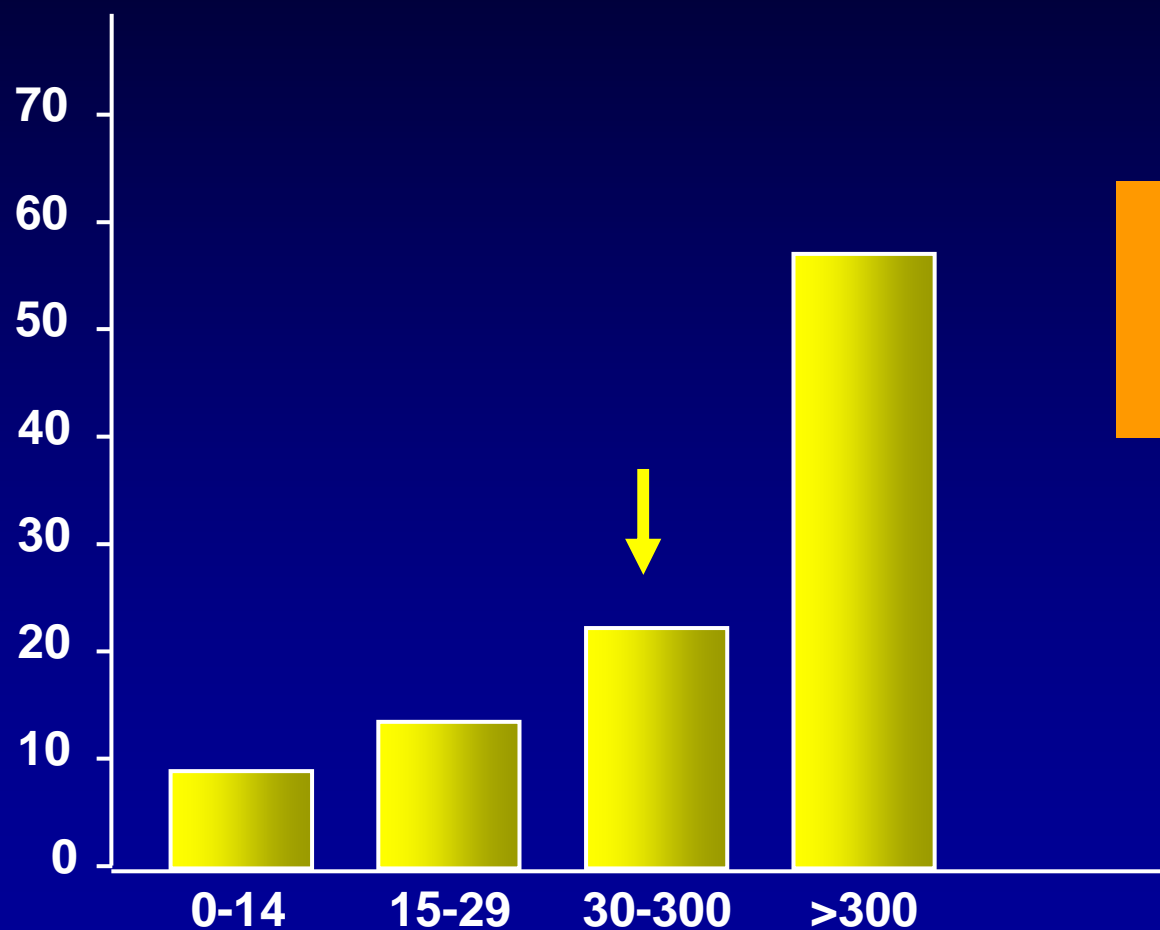
An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population

JACOBIEN C. VERHAVE, RON T. GANSEVOORT, HANS L. HILLEGE, STEPHAN J.L. BAKKER, DICK DE ZEEUW, and PAUL E. DE JONG, FOR THE PREVEND STUDY GROUP

Division of Nephrology, Department of Medicine; Department of Cardiology; and Clinical Pharmacology, University Medical Center Groningen, and Groningen University Institute of Drug Exploration (GUIDE), Groningen, The Netherlands

Baseline albumin excretion predicts GFR <60mL/min in the general population

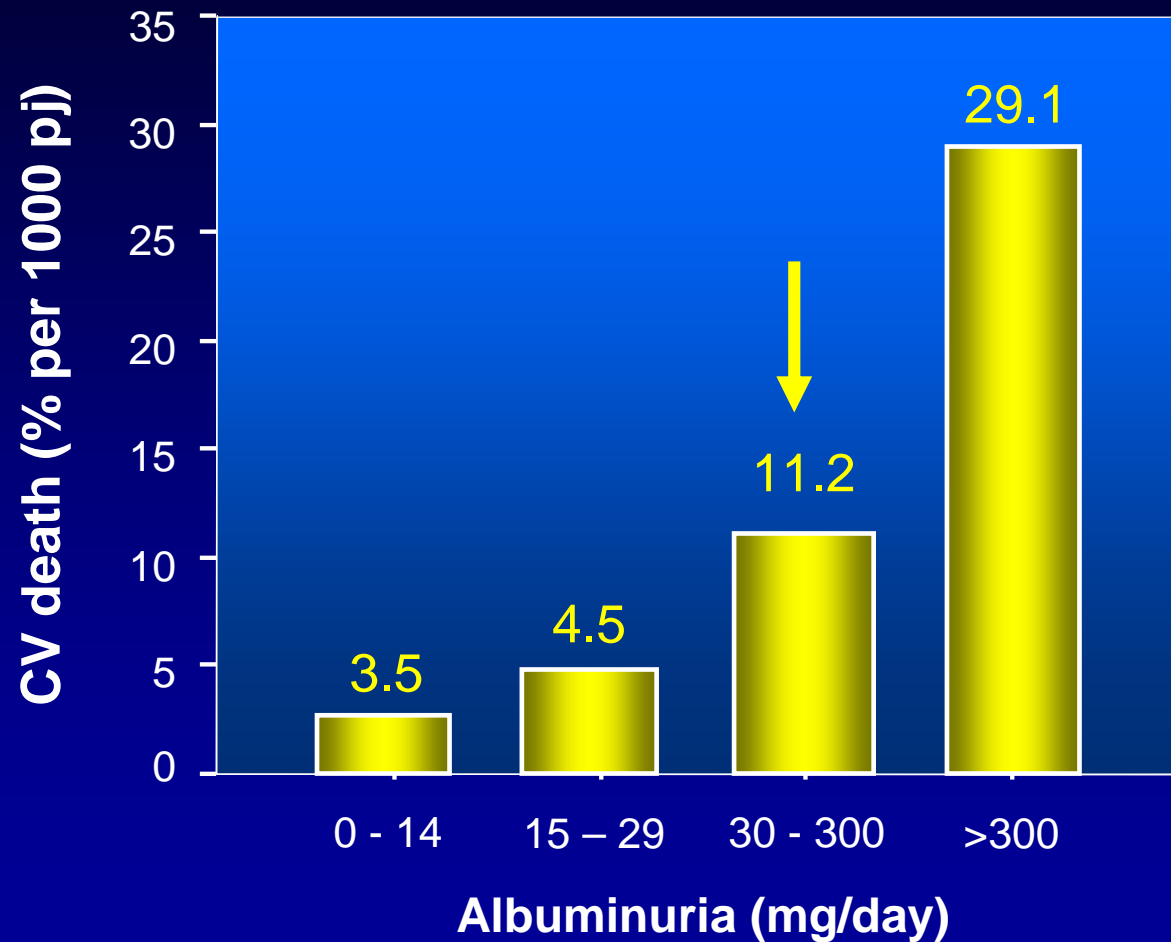
Four-year incidence of GFR <60



Verhave
(Prevend),
Kidney Int
2004

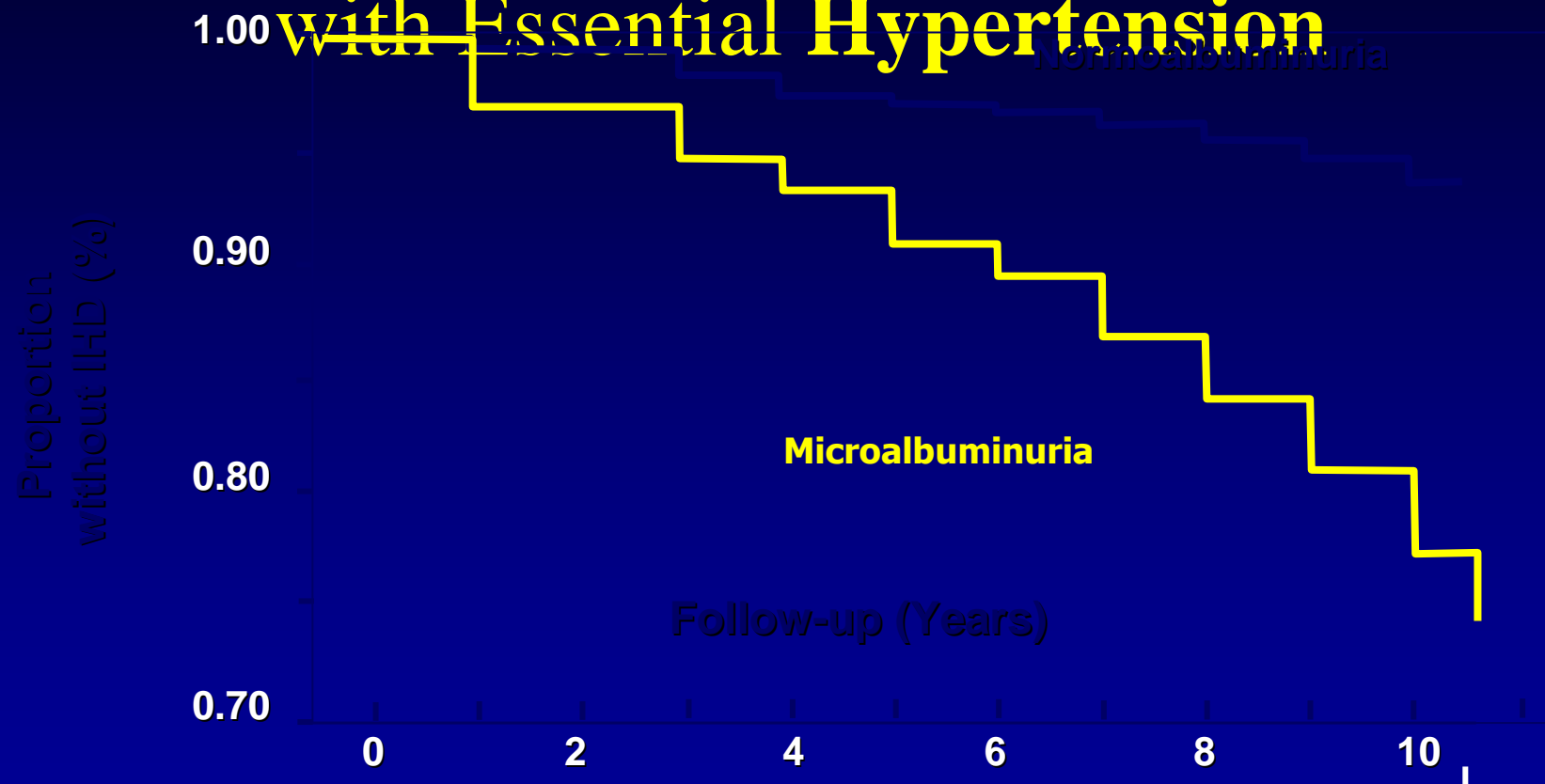
Baseline Urinary Albumin excretion (mg/day)

PREVEND; Albuminuria predicts CV death in the general population (± 3 jr)



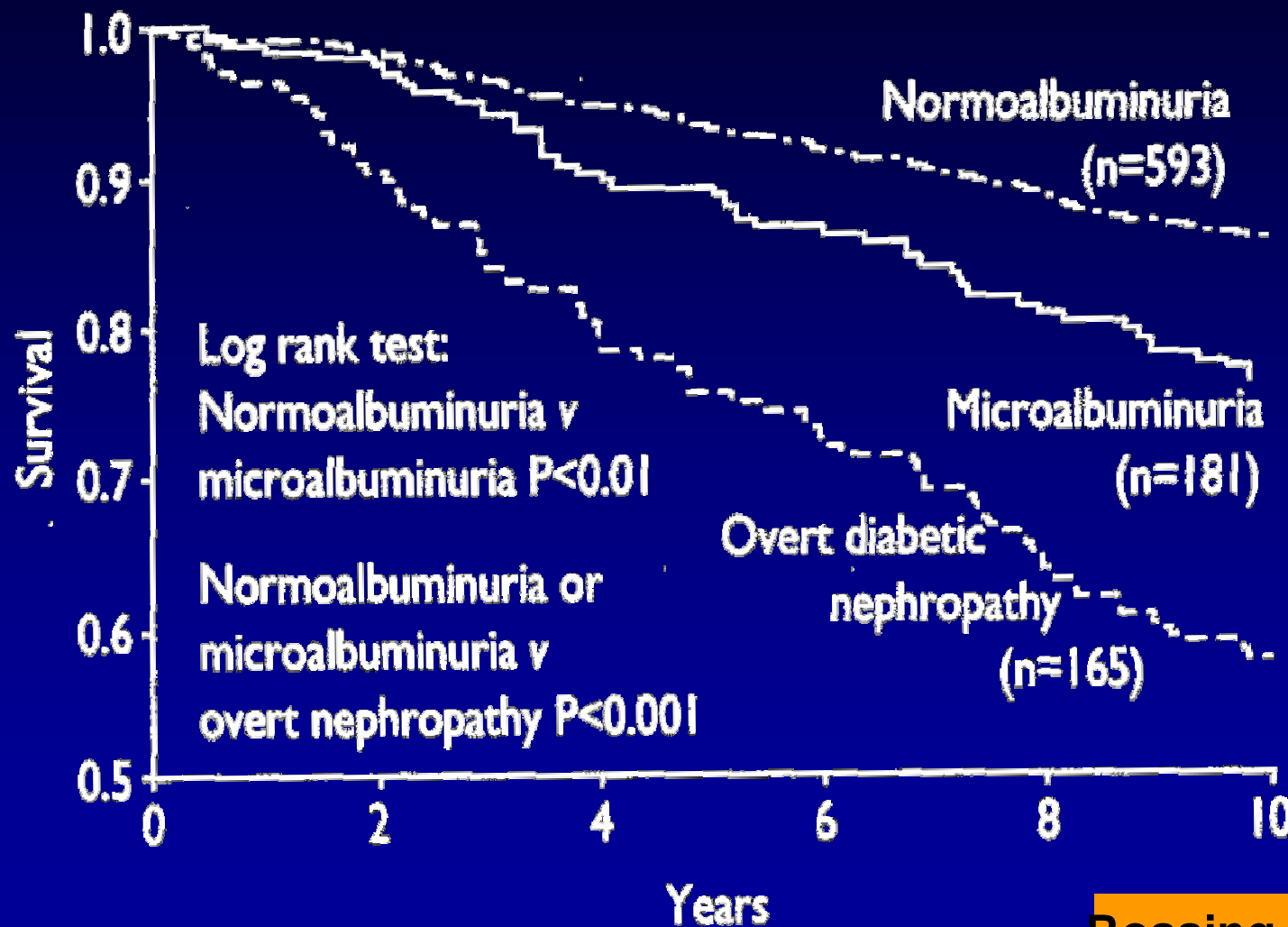
Hillege et al; Circulation 2002;106(14):1777-82

Danish Monica Study; Albuminuria Predicts Coronary Events in Subjects with Essential Hypertension



Jensen JS et al. Hypertension 2000

Microalbuminuria Predicts Death in Type 1 Diabetes ...



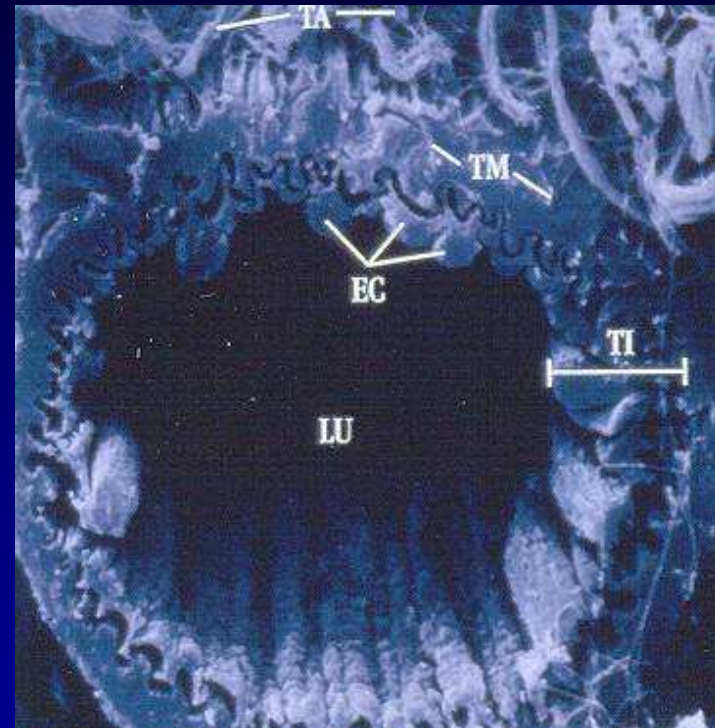
Rossing, *BMJ* 1996

Capillare glomerulare



albumina

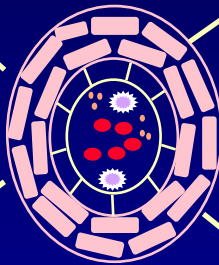
Endotelio



Risk Factor → Endothelial Dysfunction → Vascular Disease

Inflammation

Coagulation



Vascular tone

Vascular structure

VALUTAZIONE FUNZIONI TUBULARI

- Determinazione urinaria di proteine a basso peso molecolare (beta-2-microglobulina, alfa-1-microglobulina ecc.)
- Prove di concentrazione e diluizione
- Test di acidificazione

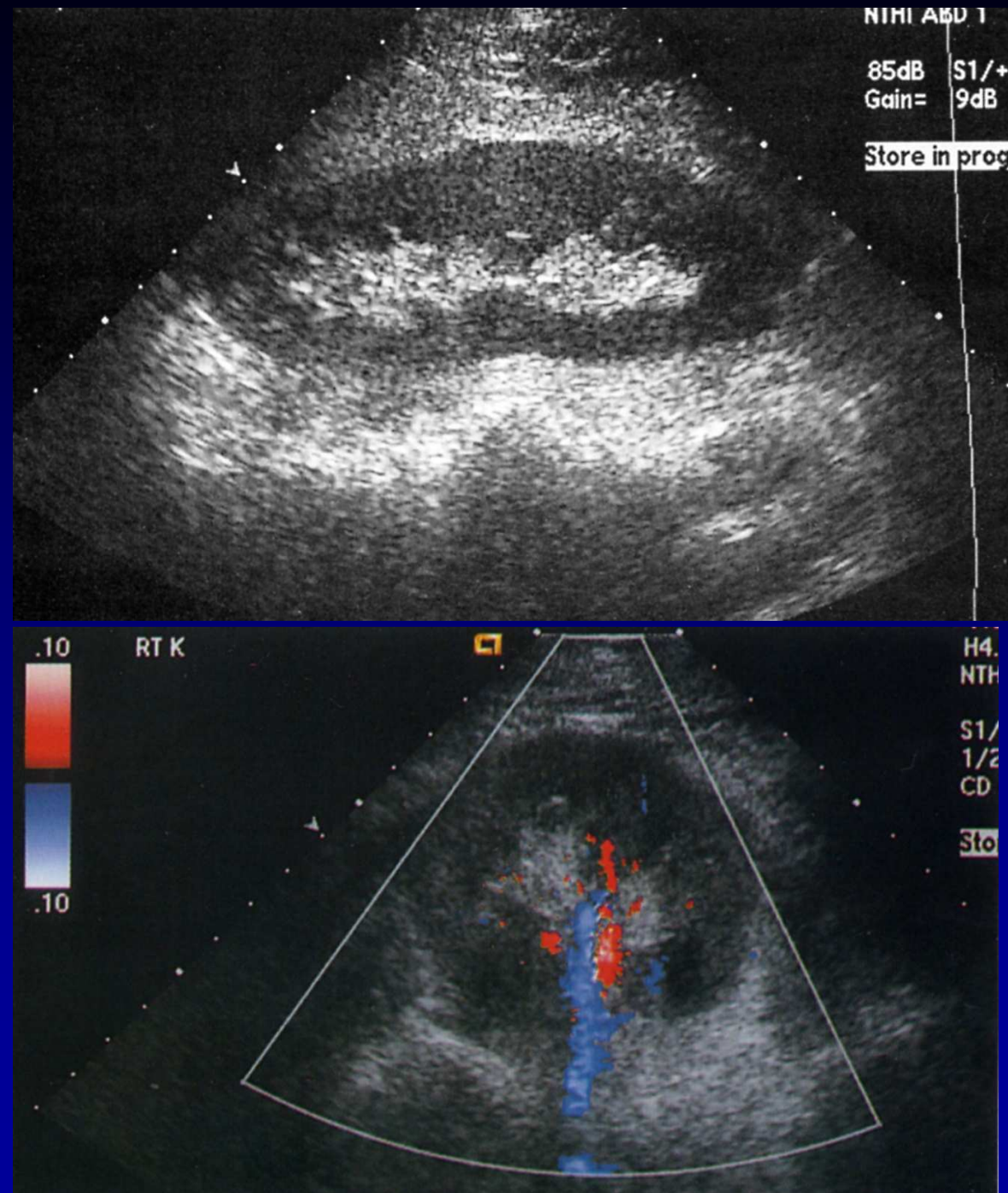
ESAMI STRUMENTALI

- Radiografia diretta dell'addome
- Ecografia
- Ecocolordoppler
- Urografia
- Arteriografia
- Risonanza Magnetica Nucleare (Angio RMN)
- TAC
- Scintigrafia Renale
- Biopsia Renale

ECOGRAFIA

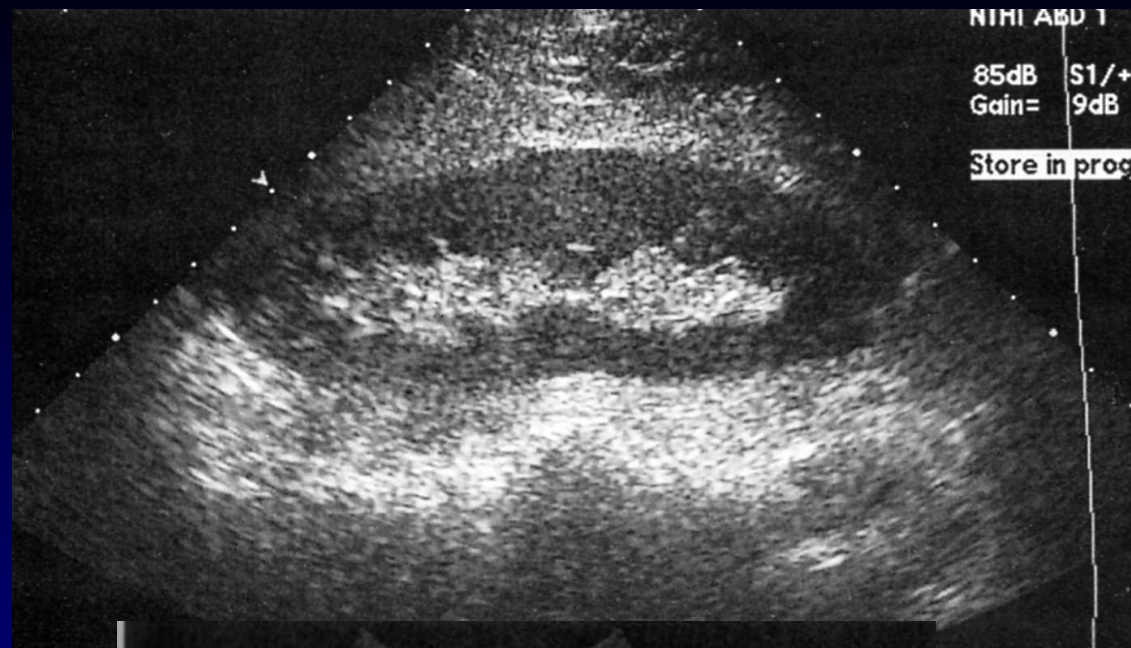
- *Presenza e dimensioni reni
- *Spessore corticale
- *Aspetto della corticale
- *Presenza di cisti
- *Presenza di tumori
- *Rene Policistico
- *Eventuali calcoli
- *Eventuale idronefrosi
- *Informazioni sulla vascolarizzazione
(con ecocolordoppler)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



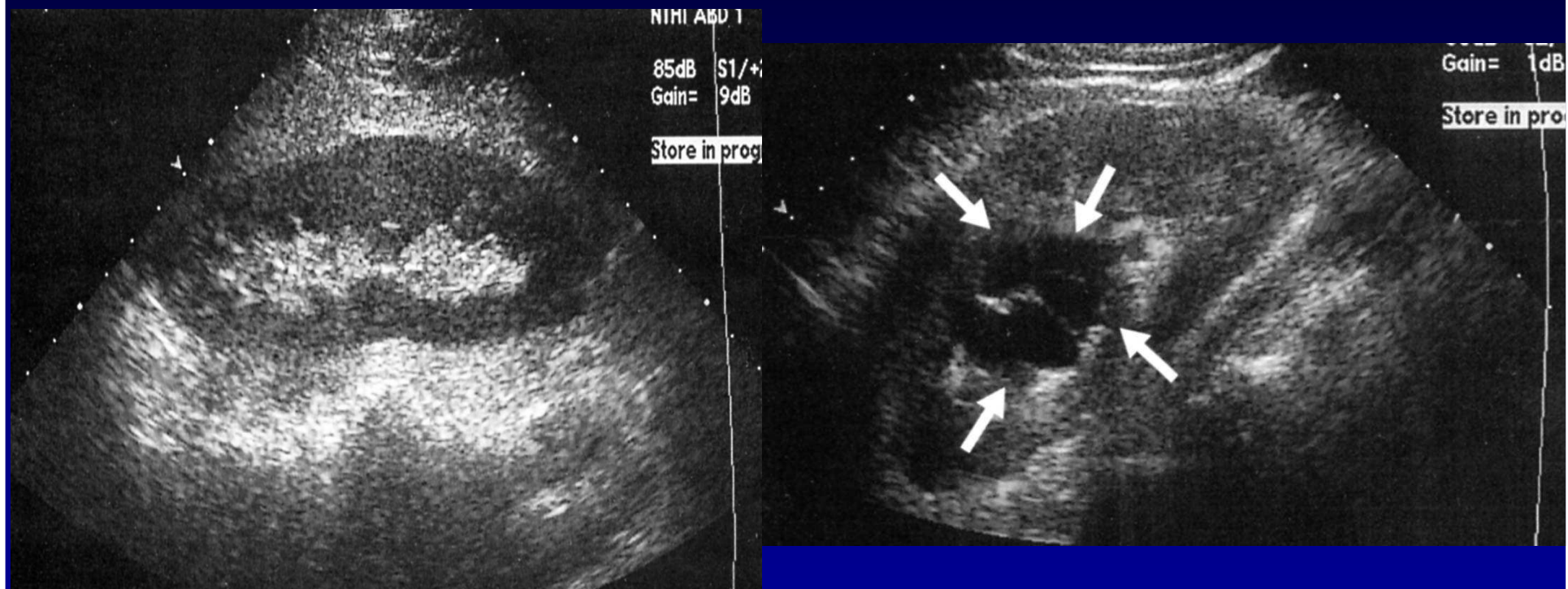
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



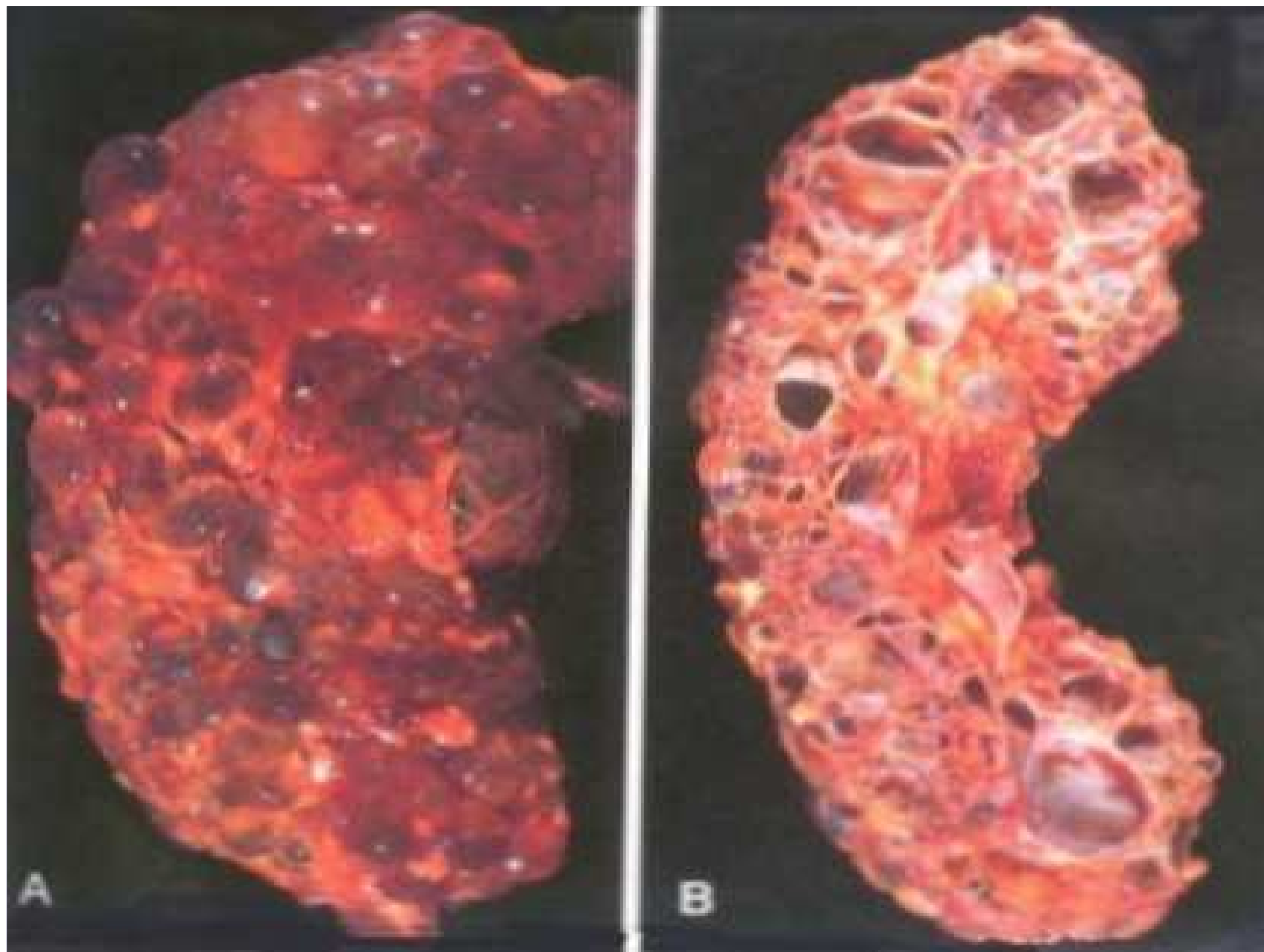
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



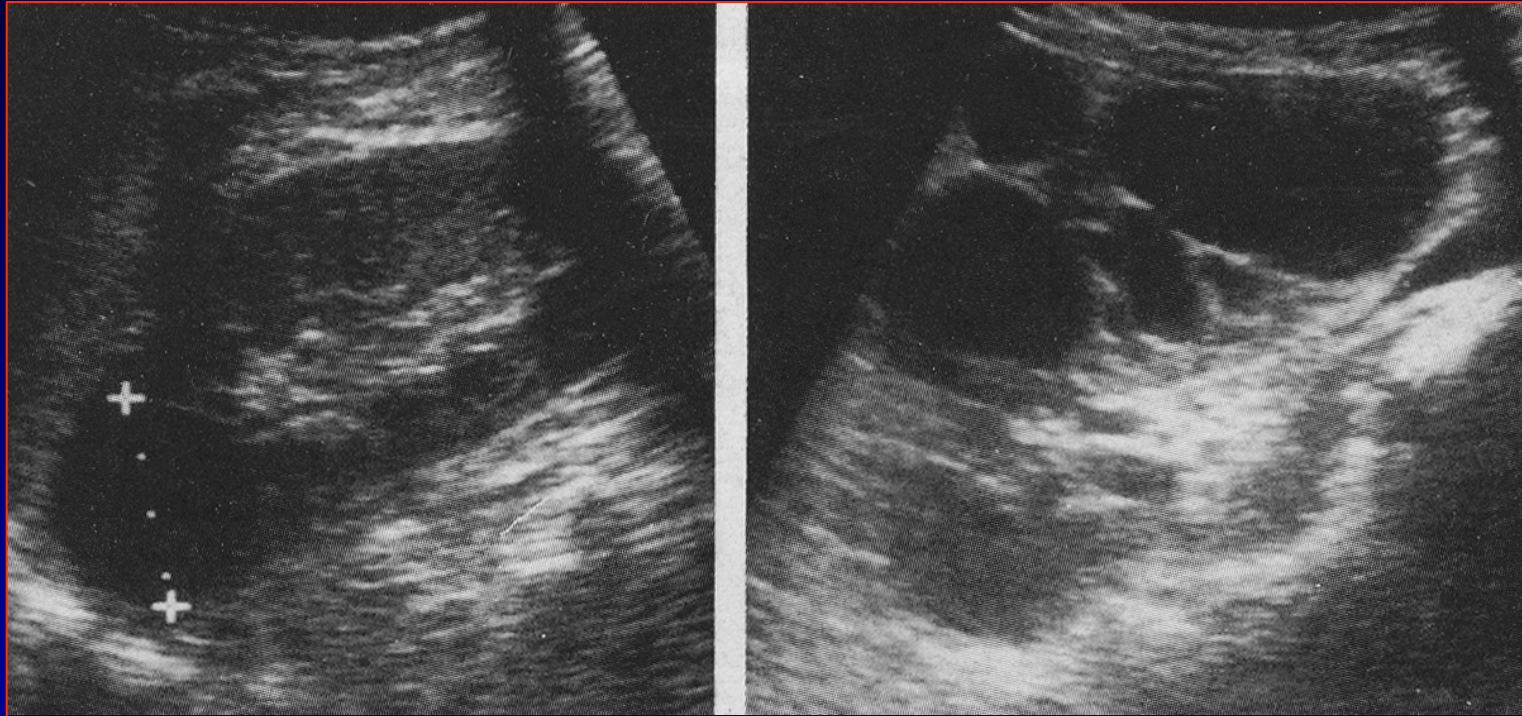
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

RENE POLICISTICO ADULTO



aumento delle dimensioni renali con presenza di grosse cisti multiple bilaterali.

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



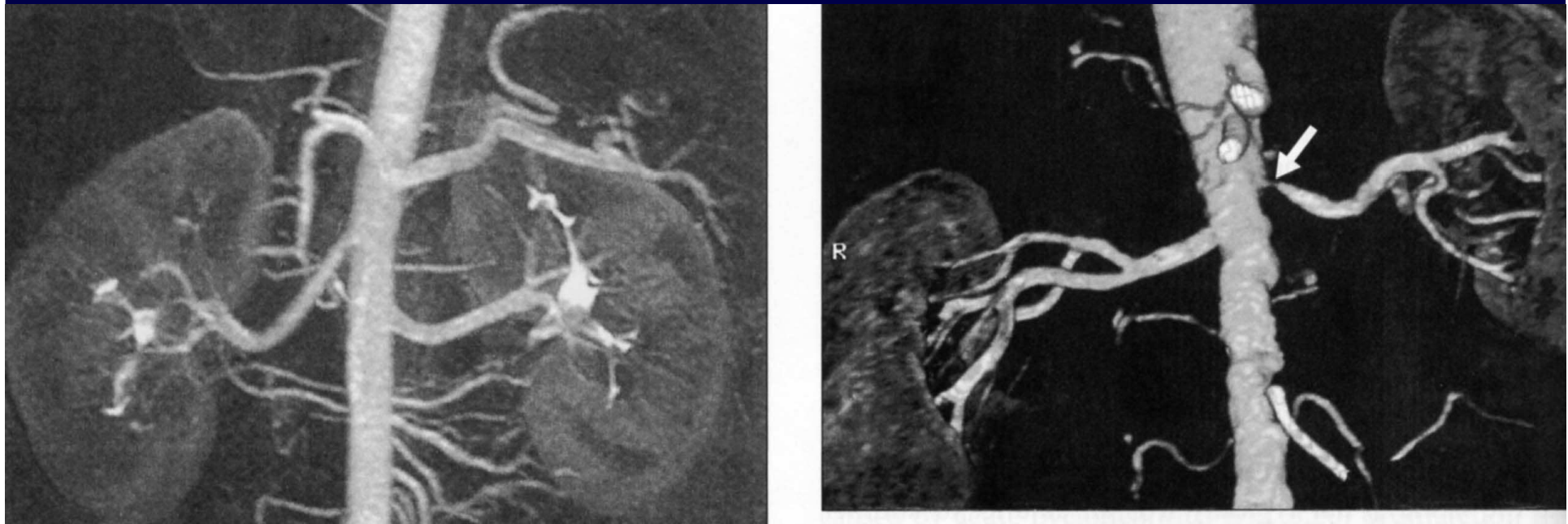
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



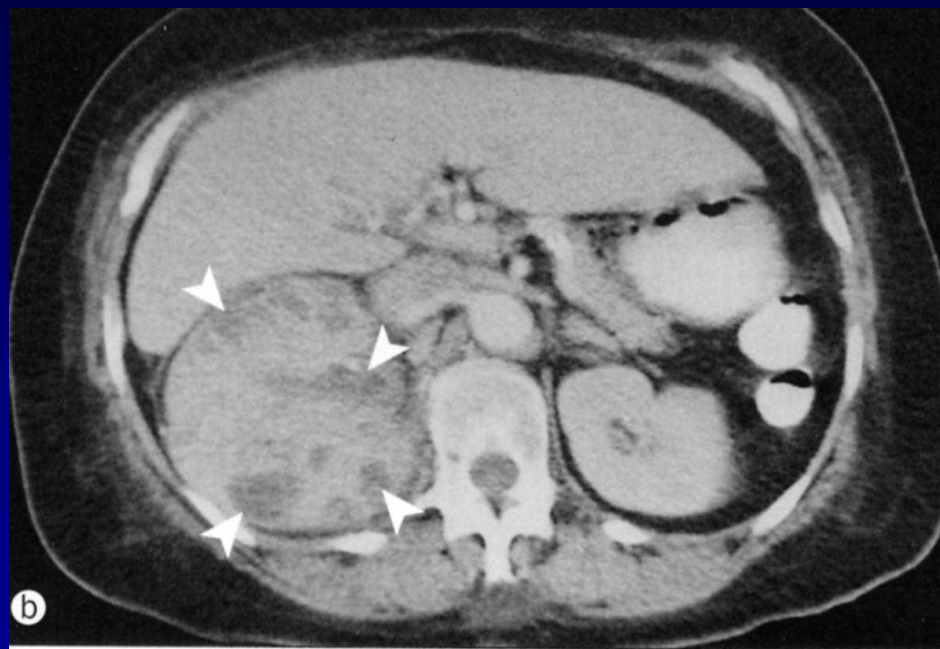
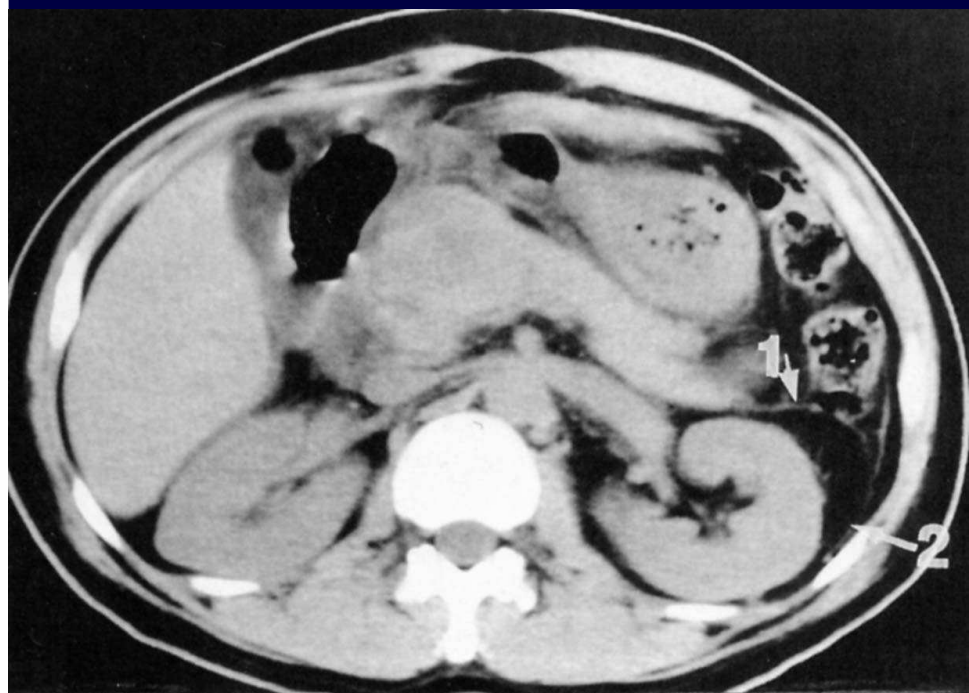
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



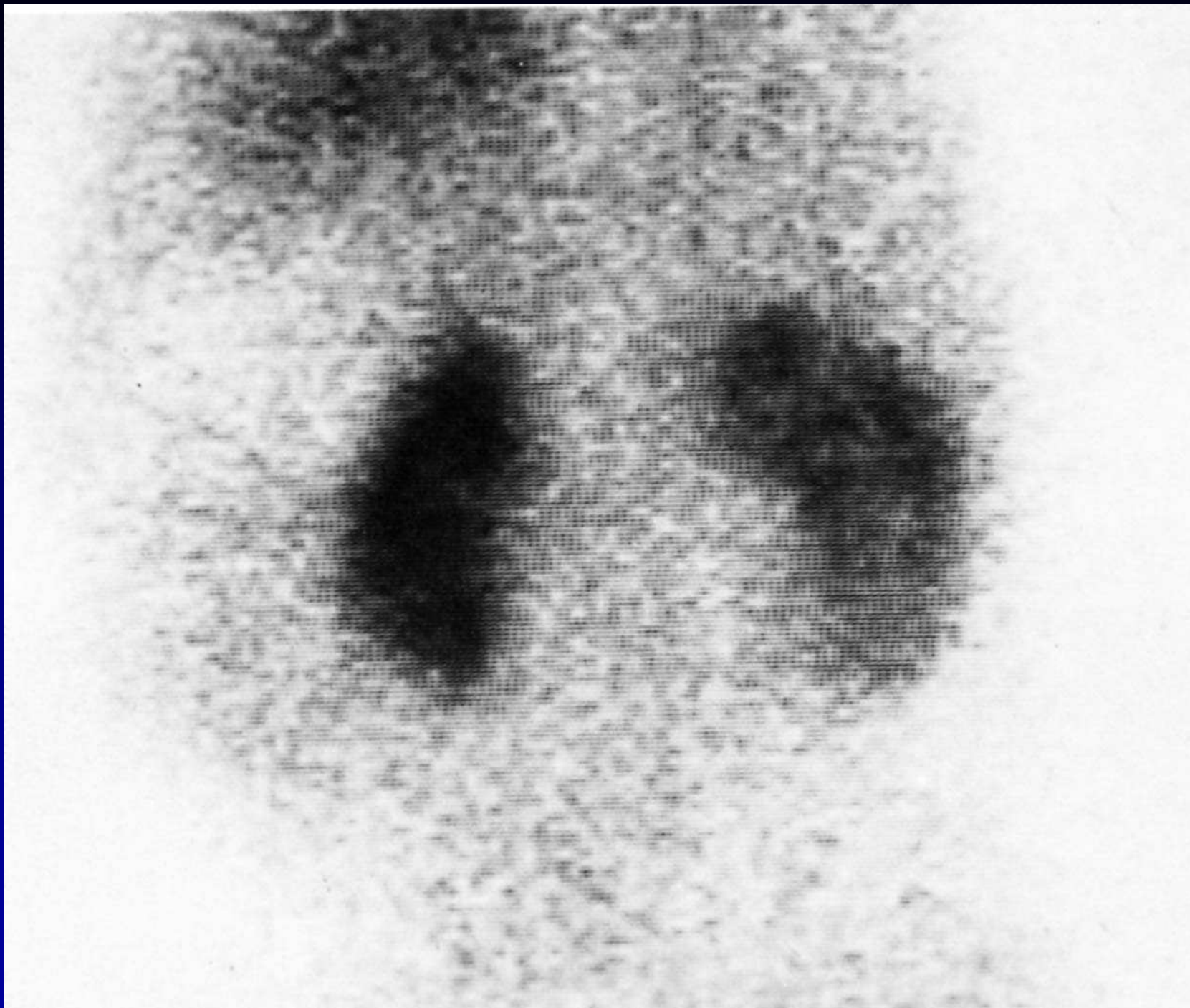
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

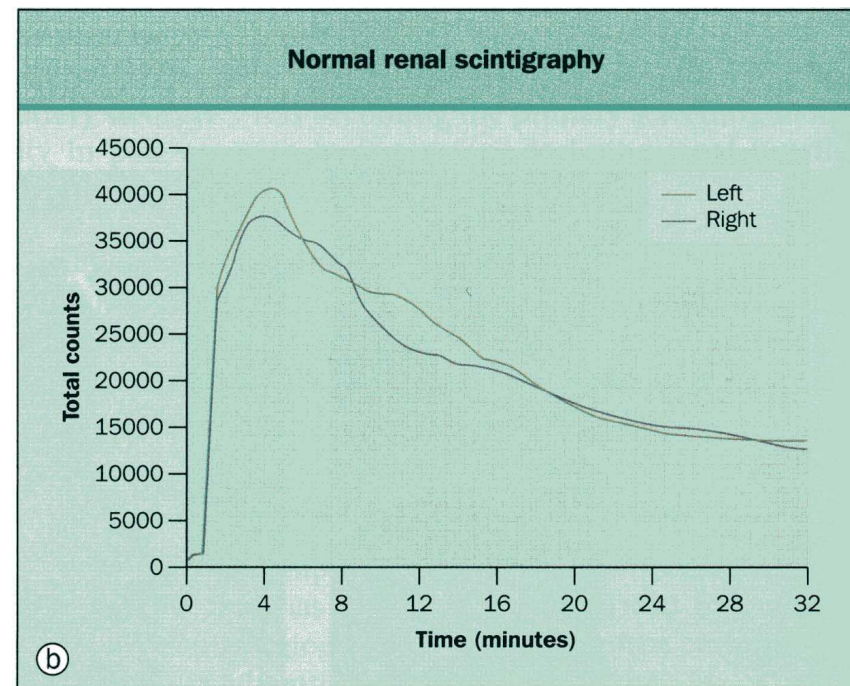
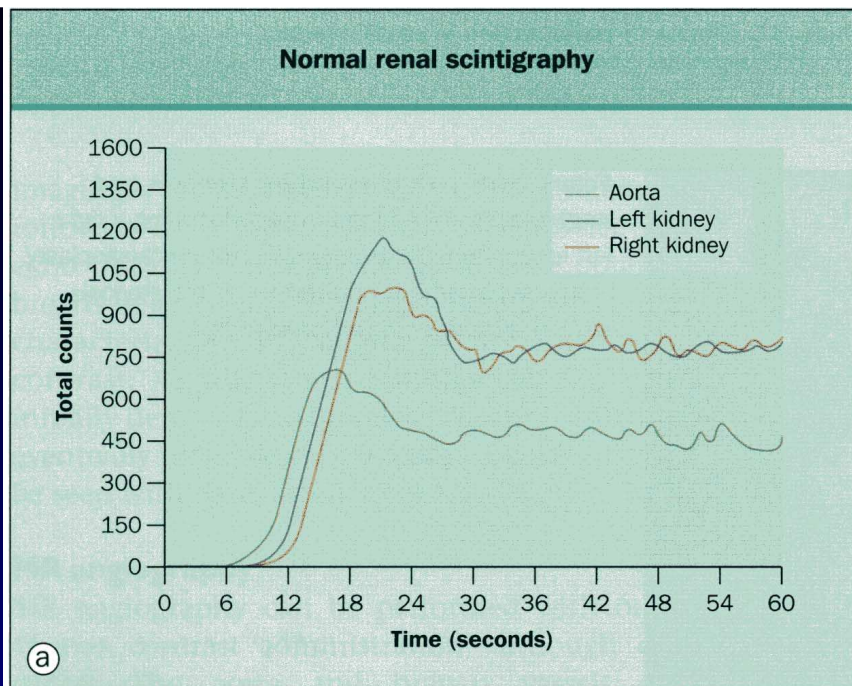


Figure 5.30 Normal ^{99}Tc -labeled DTPA study – time activity curves. (a) Early (0–1 min), showing renal blood flow. (b) Later (0–30 min) showing renal uptake and excretion of tracer. (Courtesy of Dr Chun Kim.)

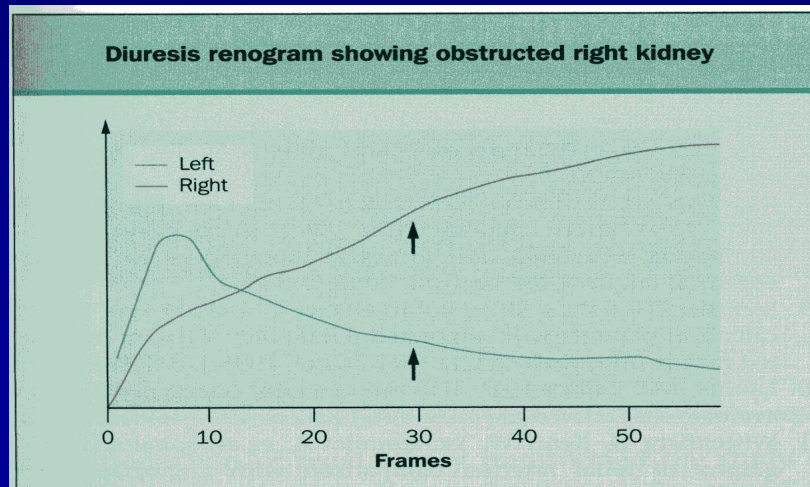
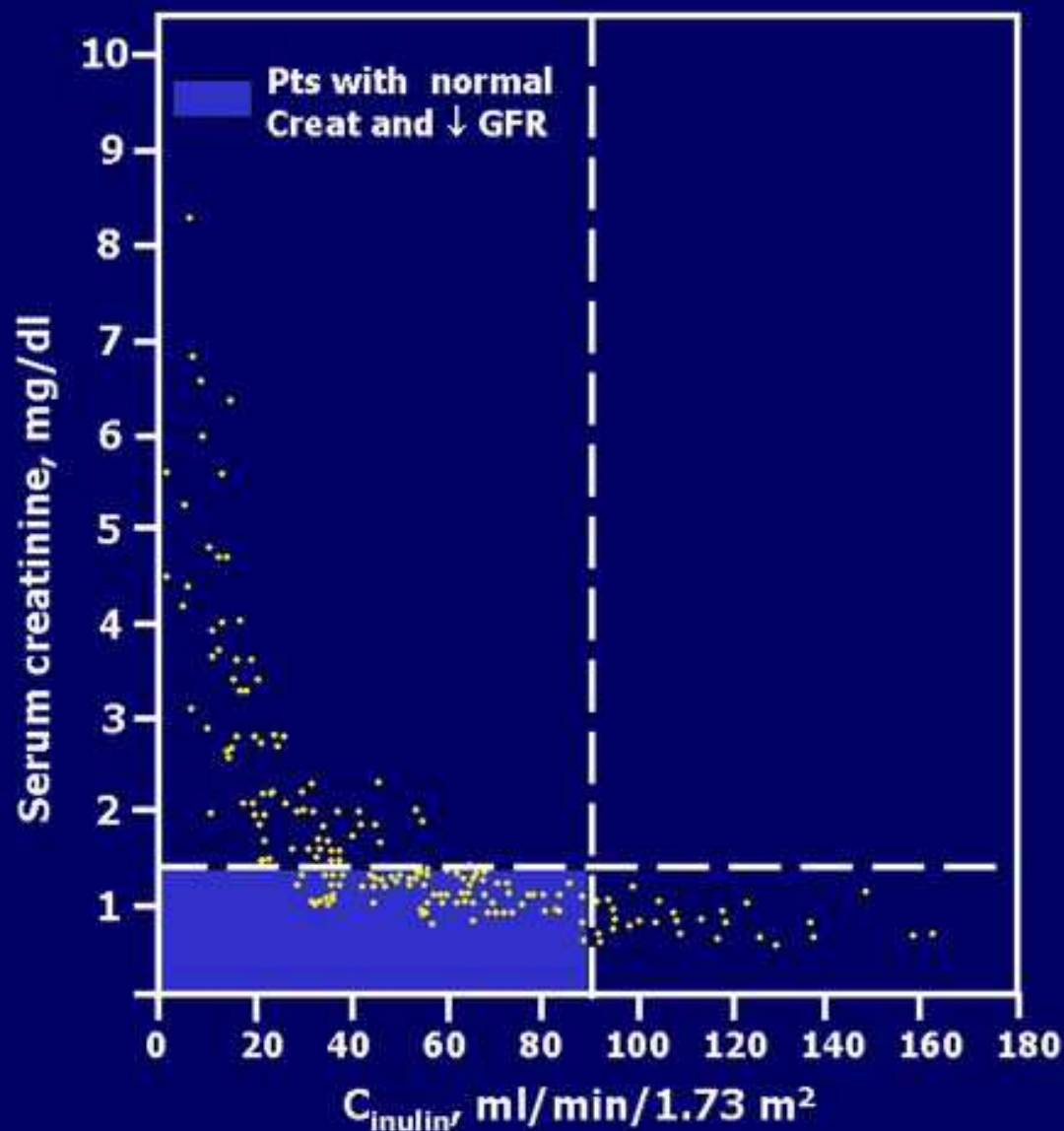


Figure 5.31 Diuresis renogram showing obstructed right kidney. Isotope continues to accumulate in the right kidney despite intravenous furosemide (given at \uparrow). Isotope excretion in left kidney is normal.

“Problemi” della creatininemia come criterio per valutare la funzione renale



Regillo 01

FILTRAZIONE GLOMERULARE (VFG)

- Valutata con la Clearance
- Clearance = volume di plasma depurato da una certa sostanza nell'unità di tempo considerata
- Caratteristiche del marker ideale per valutare la Clearance:
 - ✓ Concentrazione plasmatica costante
 - ✓ Facile da dosare
 - ✓ Liberamente filtrabile a livello glomerulare
 - ✓ Non riassorbito né secreto dai tubuli
 - ✓ Non eliminazione extrarenale

VFG

$$\frac{U \times V}{P}$$

U = concentrazione urinaria del marker

V = volume minuto di urine

P = concentrazione plasmatica del marker

Clearance creatinina = V.N. 100 - 120 ml/min

Clearance predetta secondo Cockcroft

$$\frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo}}{72 \times \text{creatininemia}}$$

(nella donna -15 %)

CREATININEMIA: 1.15 mg/dl

a) Maschio, 50 anni, peso 70 Kg

$$\frac{(140 - 50) \times 70}{72 \times 1.15}$$

= VFG 83 ml/min

b) Maschio, 60 anni; peso 70 Kg

= VFG 67 ml/min

c) Maschio, 65 anni; peso 67 Kg

= VFG 60 ml/min

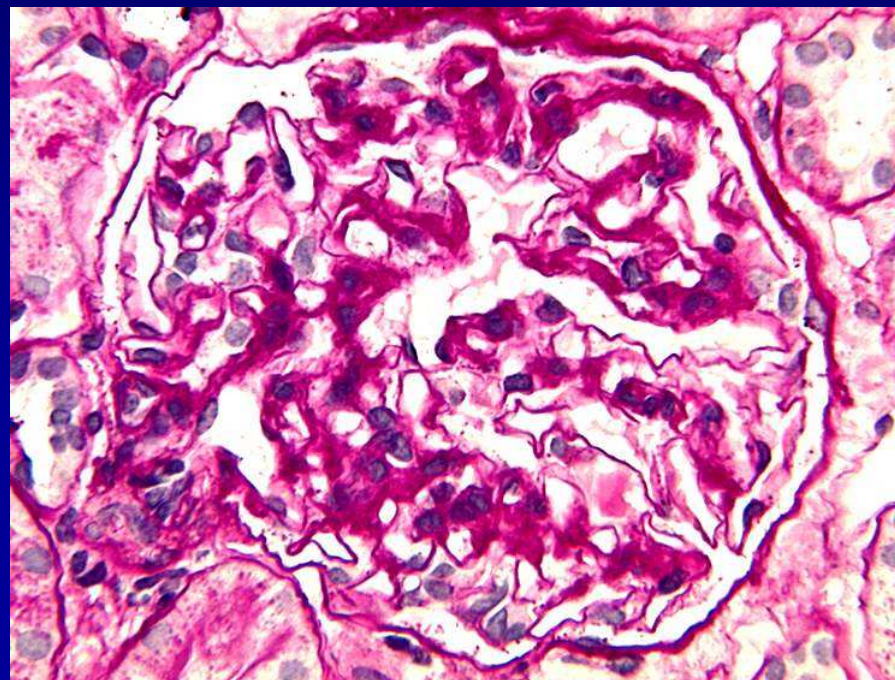
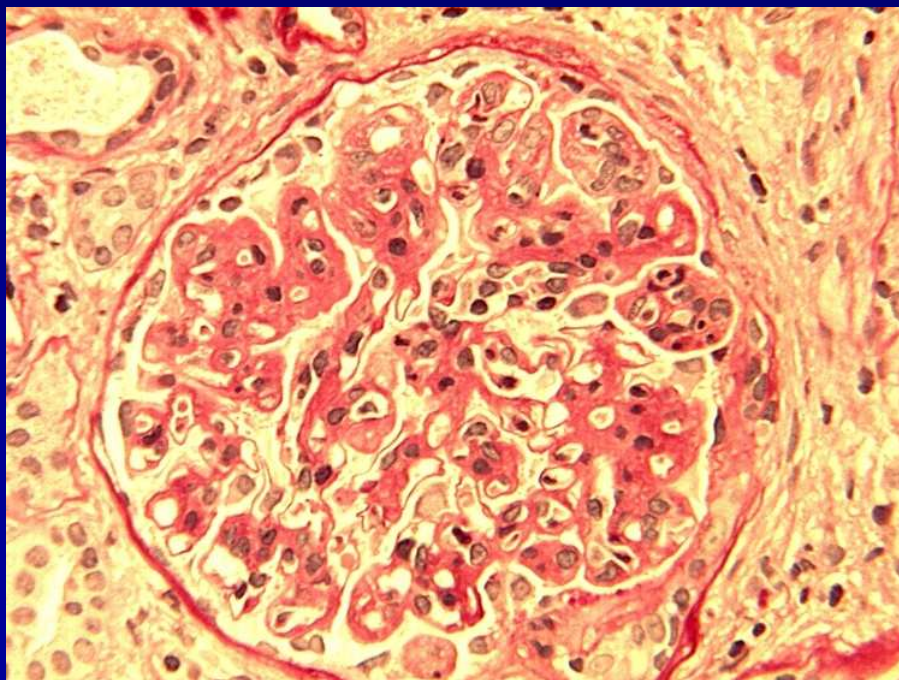
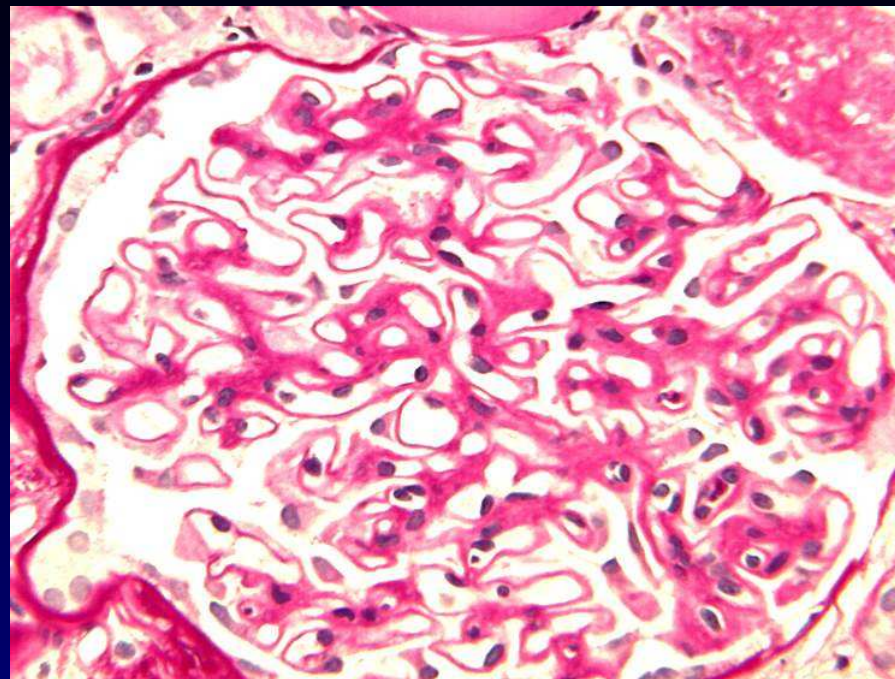
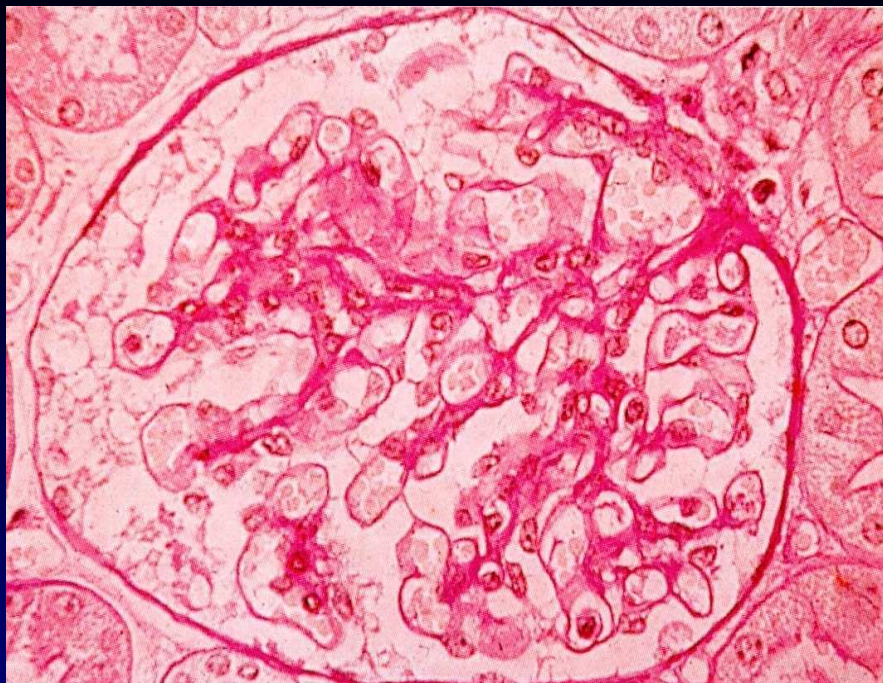
ESAMI DI 1°SCREENING

IN ALCUNI CASI ANCHE MICROALBUMINURIA

Biopsia renale



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Paziente con edemi , proteinuria di 5 gr/die



Sindrome Nefrosica

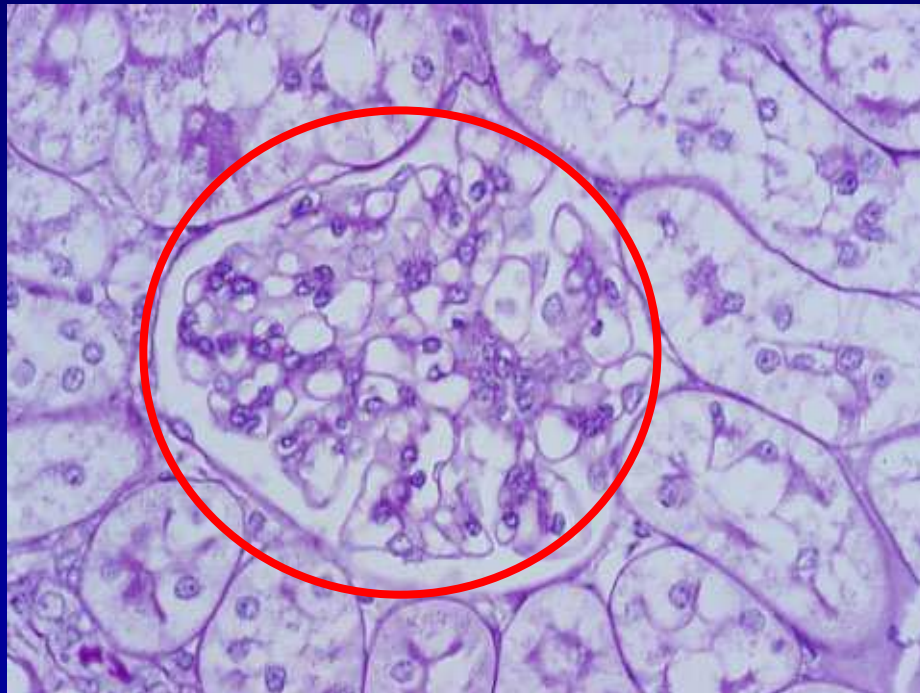
Sindrome Nefrosica

* GLOMERULONEFRITI
PRIMITIVE (Lesioni Glomerulari
Minime ; Glomerulonefrite
Membranosa ; Glomerulosclerosi
Focale ; Glomerulonefrite
Mesangiale etc ...)

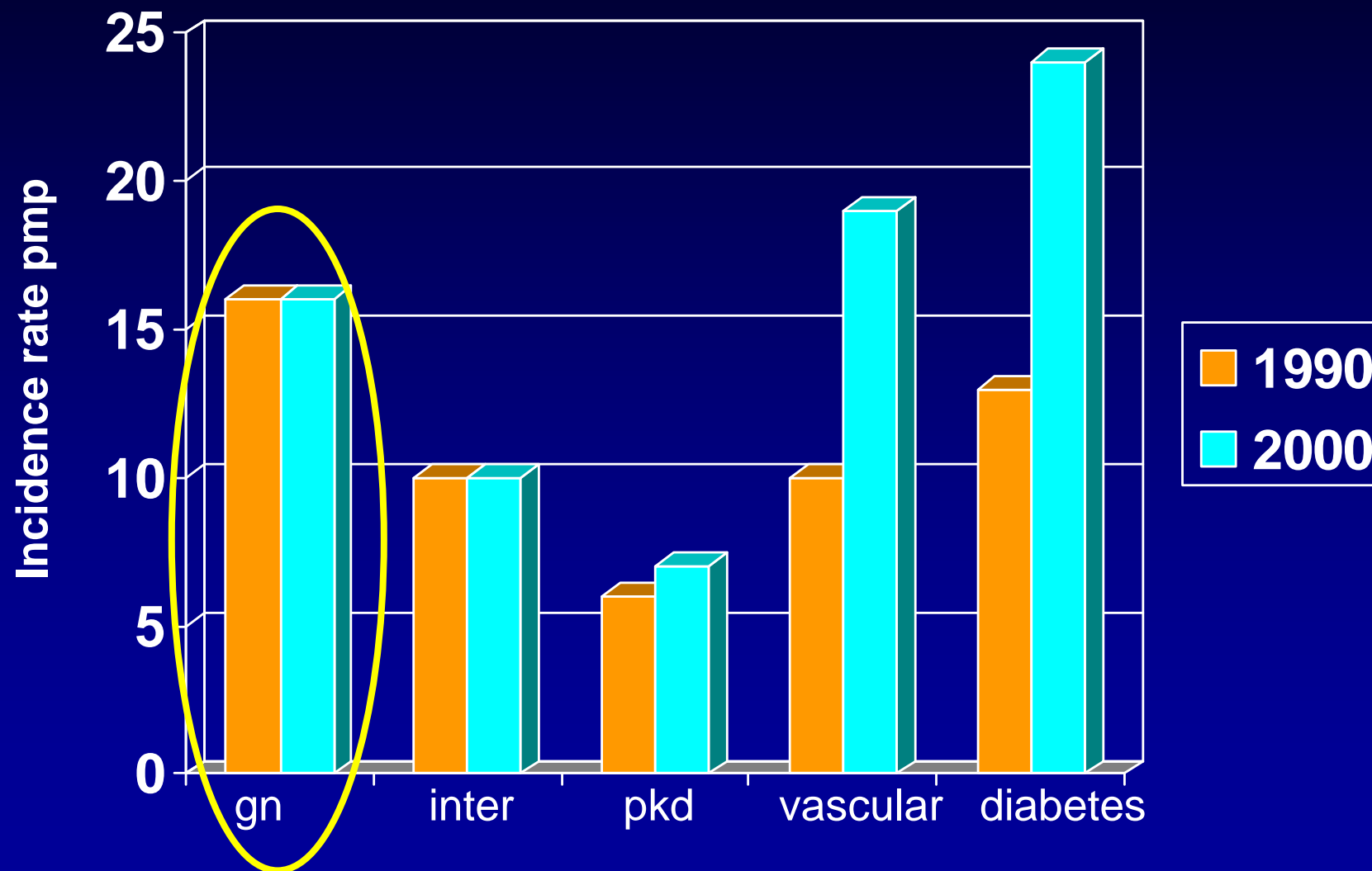
* GLOMERULONEFRITI
SECONDARIE (Lupus ; Amiloidosi;
Crioglobulinemia ; Diabete etc...)

NEFROPATIE GLOMERULARI O GLOMERULONEFRITI

MALATTIE RENALI CARATTERIZZATE DA UNA
LESIONE LOCALIZZATA PREVALENTEMENTE
A LIVELLO GLOMERULARE

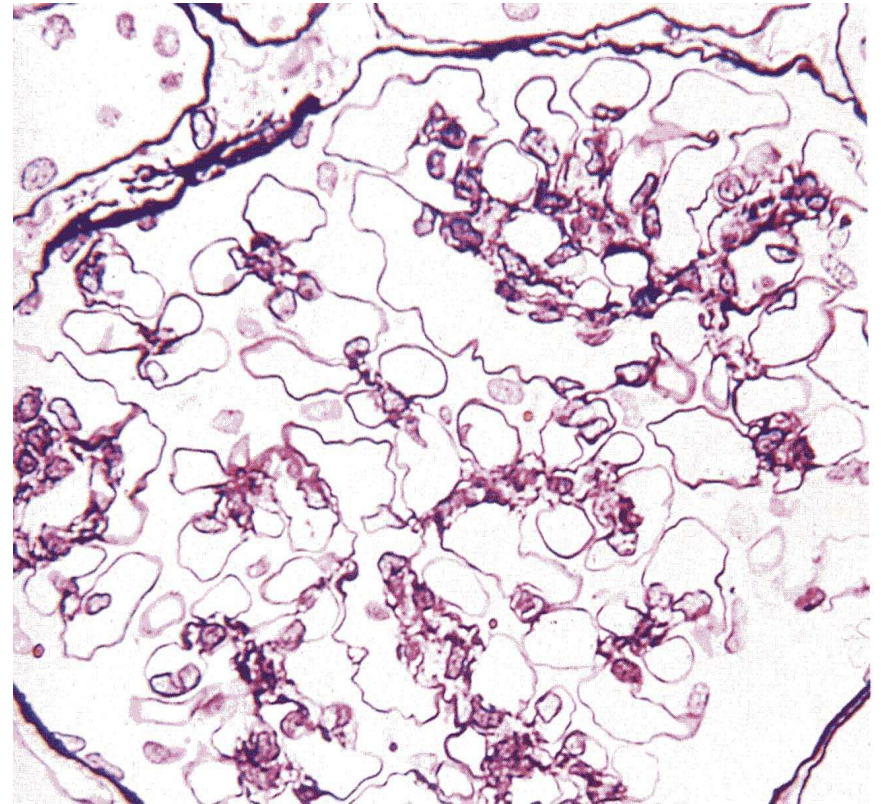
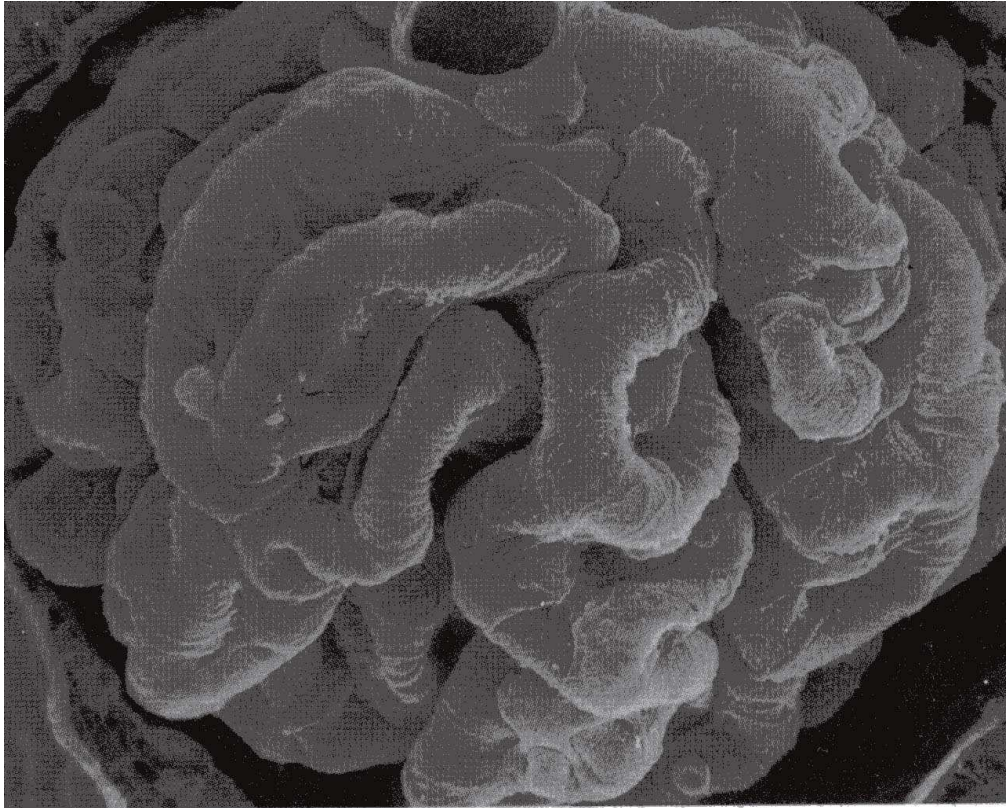


TRENDS IN THE INCIDENCE OF RENAL REPLACEMENT THERAPY FOR END-STAGE RENAL DISEASE IN EUROPE 1990-2000



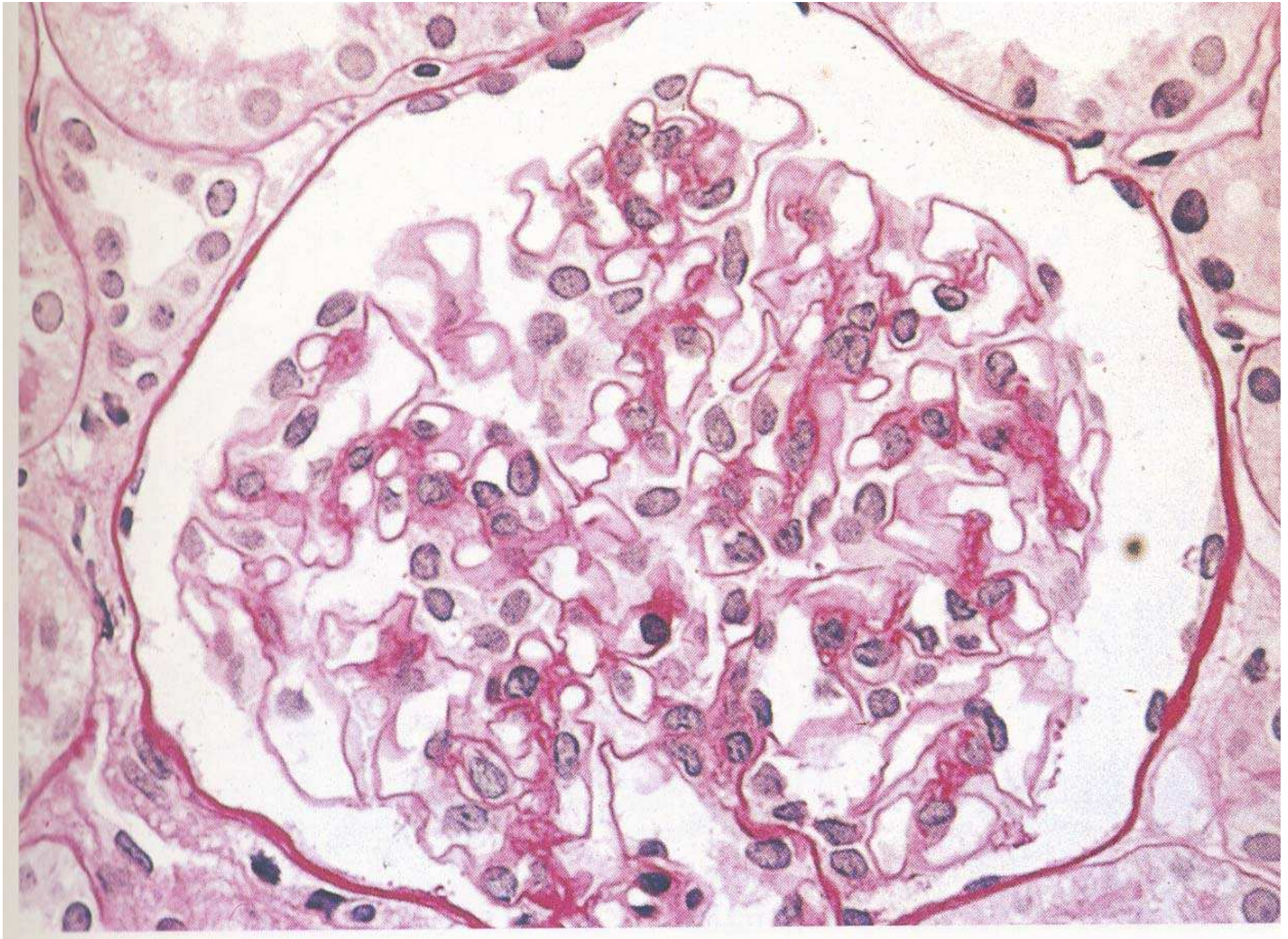
EDTA Registry 2003

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

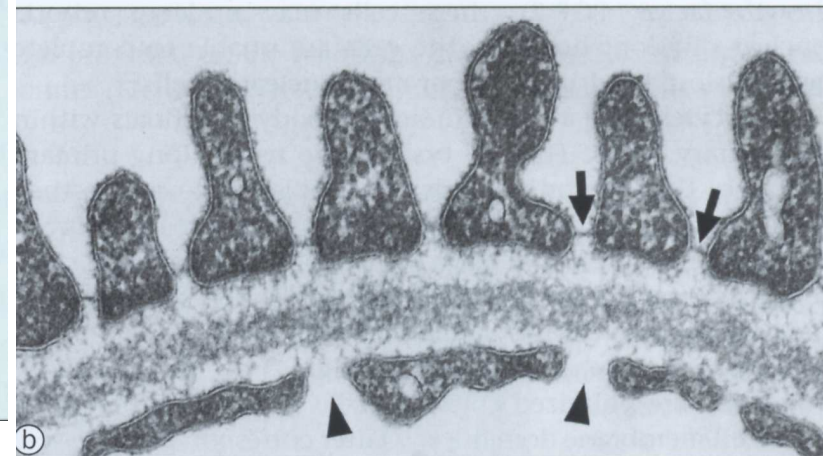
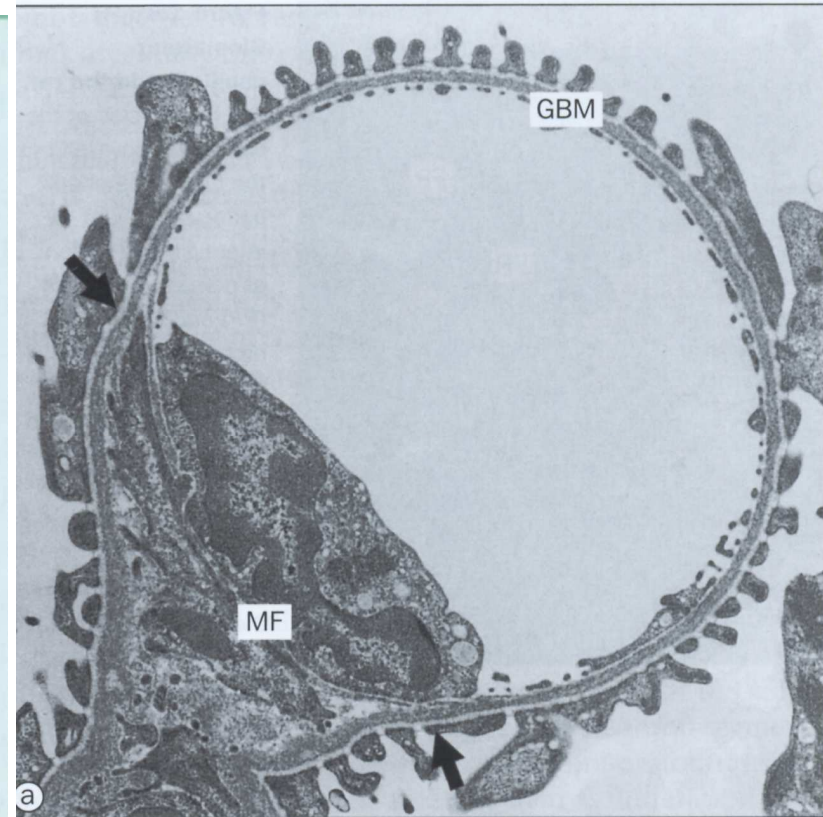
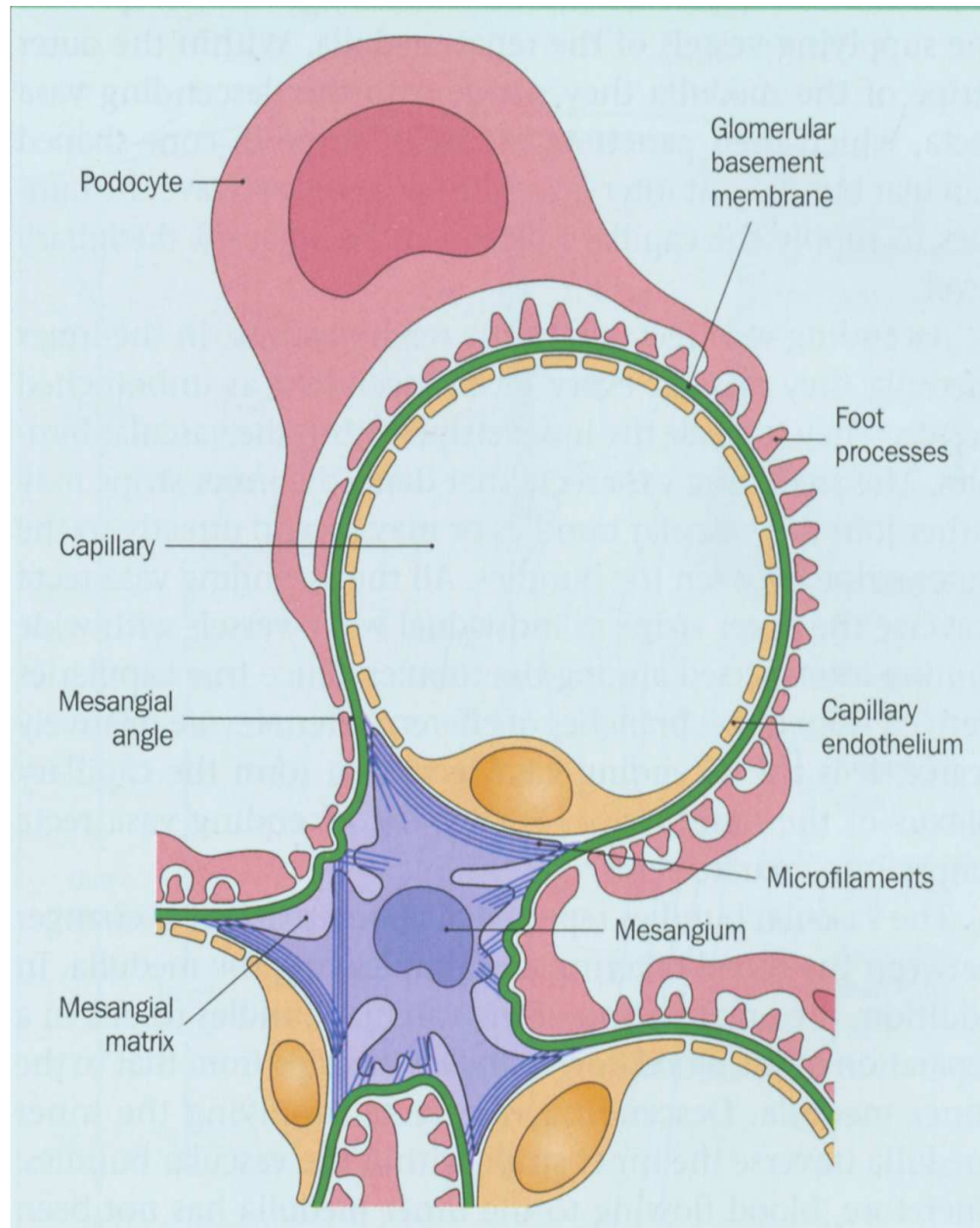


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



PRINCIPALI MODI DI ESORDIO DELLE G.NEFRITI

- * Sindrome Nefritica Acuta**
- * Sindrome Nefrosica**
- * Ematuria Macroscopica Recidivante**
- * Anomalie Urinarie (microematuria ; proteinuria)**
- * Forme Rapidamente Evolutive**

CLASSIFICAZIONE DELLE GN.NEFRITI

SU BASE :

-CLINICA

-ISTOLOGICA

-PATOGENETICA

GLOMERULONEFRITI

- 1) **PRIMITIVE** (Forme che interessano in prima istanza i reni)
- 2) **SECONDARIE** (Il danno glomerulare è una parte della malattia principale che colpisce vari organi)
- 3) **EREDITARIE** (Difetti genetici ereditari)

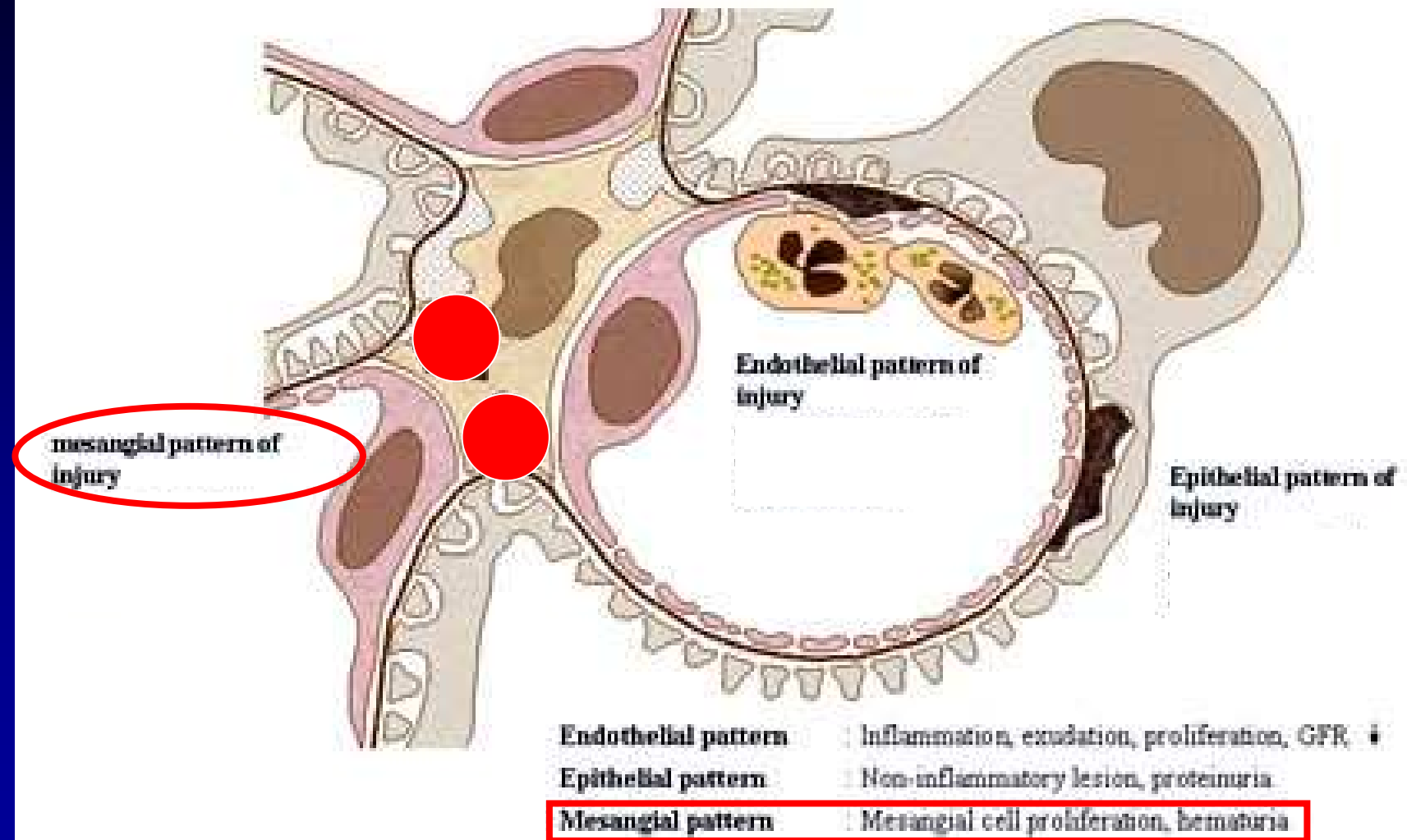
PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GLOMERULONEFRITI



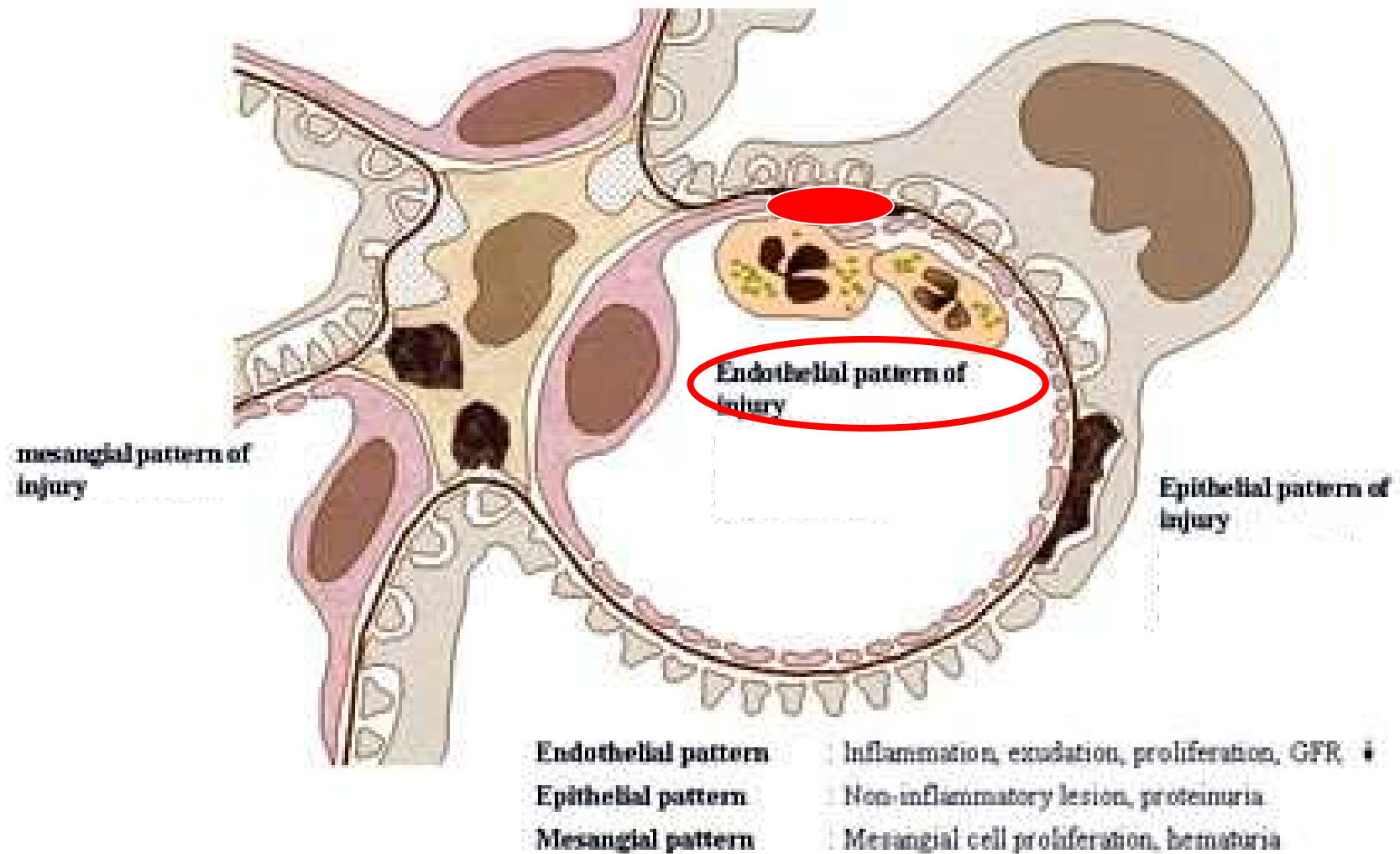
PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GLOMERULONEFRITI

- 1) DEPOSIZIONE NEL GLOMERULO DI
IMMUNOCOMPLESSI (IMC) CIRCOLANTI**
- 2) FORMAZIONE “IN SITU” (NEL GLOMERULO)
DI IMMUNOCOMPLESSI**
- 3) DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE
GLOMERULARE**

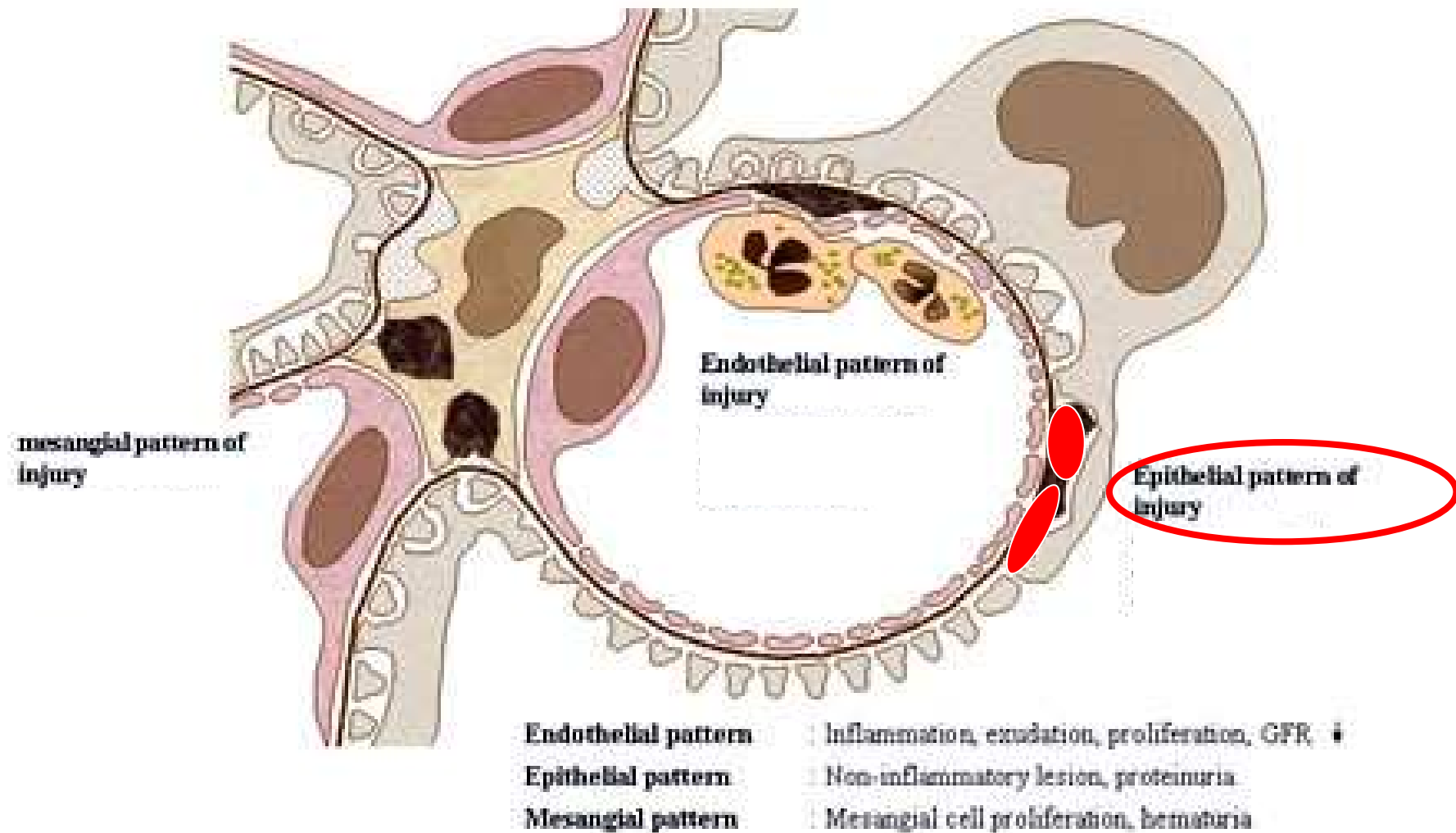
Glomerular injury determined by immune complex localization



Glomerular injury determined by immune complex localization



Glomerular injury determined by immune complex localization



Patogenesi delle GLOMERULONEFRITI:

GNF da immunocomplessi circolanti:

- Un **fattore che favorisce la deposizione** degli immunocomplessi circolanti nel glomerulo è quello emodinamico perché i glomeruli, ricevendo un flusso sanguigno considerevole, funzionano da filtro di arresto per le macromolecole plasmatiche che pertanto si depositano in sede glomerulare.

Patogenesi delle GLOMERULONEFRITI:

GNF da immunocomplessi circolanti:

Diversi fattori influiscono sulla

- *formazione degli immuno-complessi
- *sulla possibilità che essi si depositino a livello renale
- *sulle relative lesioni.

Patogenesi delle GLOMERULONEFRITI:

GNF da immunocomplessi circolanti:

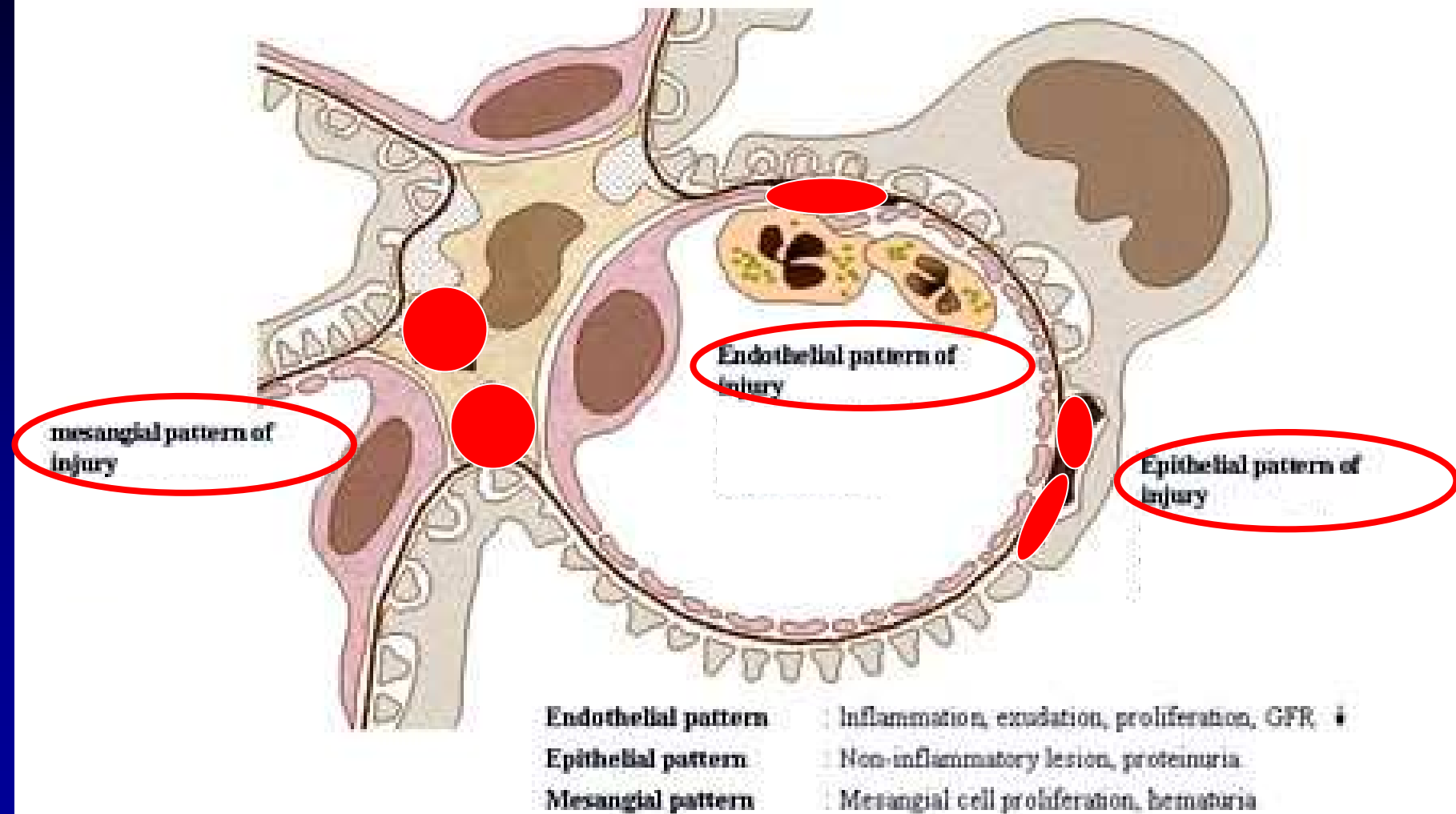
- Il destino dell'immunocomplesso è subordinato al suo **volume**, alla sua **carica**, alla sua **composizione** (rapporto tra antigene e anticorpo), al suo **peso molecolare**, al **tipo di anticorpo** e alla sua **avidità**, alla **capacità di fissare il complemento**, alla sua **biodegradabilità**

Patogenesi delle GLOMERULONEFRITI:

GNF da immunocomplessi circolanti:

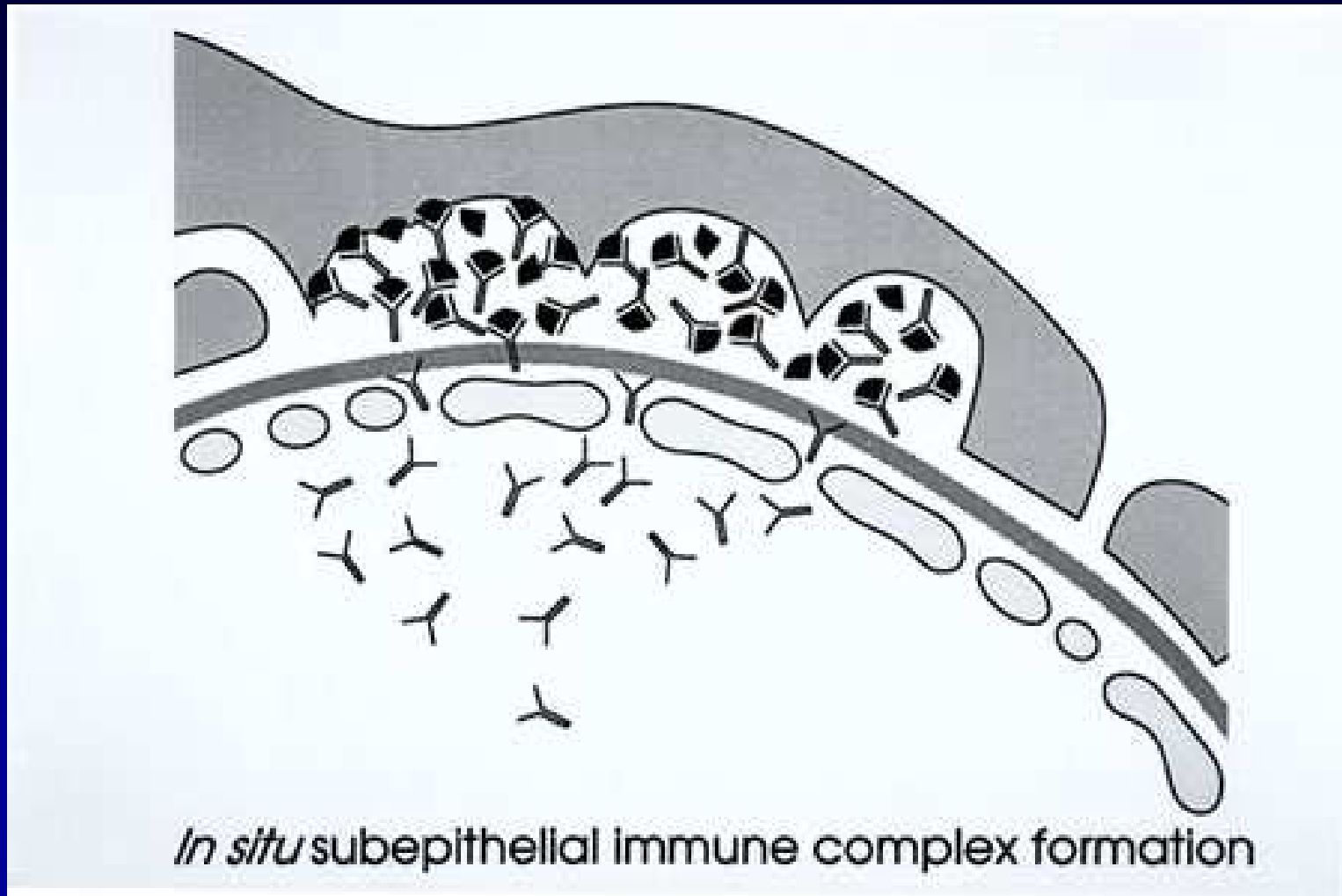
- I complessi costituiti da antigeni e anticorpi, in quantità equivalenti o in eccesso di anticorpi, sono voluminosi e per questo sono facilmente fagocitati dal S.R.E.
- Invece i complessi più piccoli, con eccesso di antigene (complessi solubili), persistono più a lungo in circolo e tendono a localizzarsi nel glomerulo, in particolar modo quelli con carica cationica.

Glomerular injury determined by immune complex localization



PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GN.NEFRITI

FORMAZIONE IN SITU DEGLI IMC



GLOMERULONEFRITI DA IMMUNOCOMPLESSI

AGENTI EZIOLOGICI (Antigeni)

- * Batteri**
- * Virus**
- * Protozoi**
- * Antigeni Autologhi**
- * Antigeni Neoplastici**
- * Antigeni Sconosciuti**

PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GLOMERULONEFRITI

- 1) DEPOSIZIONE NEL GLOMERULO DI
IMMUNOCOMPLESSI (IMC) CIRCOLANTI**
- 2) FORMAZIONE “IN SITU” (NEL GLOMERULO)
DI IMMUNOCOMPLESSI**
- 3) DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE
GLOMERULARE**

PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GN.NEFRITI DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE GLOMERULARE

Danno Virale o Tossico
dell'endotelio glomerulare
↓
Alterazione antigenica della
membrana basale glomerulare
↓
Stimolazione antigenica
↓
Formazione Auto-Anticorpi
Anti membrana basale
glomerulare

PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GN.NEFRITI DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE GLOMERULARE

Danno Virale o Tossico
dell'endotelio glomerulare
↓
Alterazione antigenica della
membrana basale glomerulare
↓
Stimolazione antigenica
↓
Formazione Auto-Anticorpi
Anti membrana basale
glomerulare

Infezioni Virali o
Inalazione idrocarburi
↓
Alterazione membrana
basale alveoli polmonari
↓
Stimolazione antigenica
↓
Formazione Auto-Acpi
Anti membrana basale
alveolare polmonare



PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GN.NEFRITI DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE GLOMERULARE

Danno Virale o Tossico
dell'endotelio glomerulare
↓
Alterazione antigenica della
membrana basale glomerulare
↓
Stimolazione antigenica
↓
Formazione Auto-Anticorpi
Anti membrana basale
glomerulare

Infezioni Virali o
Inalazione idrocarburi
↓
Alterazione membrana
basale alveoli polmonari
↓
Stimolazione antigenica
↓
Formazione Auto-Acpi
Anti membrana basale
alveolare polmonare

Affinità biochimica fra mb alveolare
e glomerulare (reazione crociata
polmone-rene)

PREDISPOSIZIONE GENETICA ALLE GLOMERULONEFRITI

***CONTROLLO GENETICO DELLA SINTESI E ATTIVITA'
DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO**

***CONTROLLO GENETICO SULLA FORMAZIONE
DI ANTICORPI**

***ATTIVITA' DEL SISTEMA RETICOLO-ENDOTELIALE**

IMC circolanti

IMC in situ

AutoAcpi anti mbg

ATTIVAZIONE COMPLEMENTO

**RICHIAMO CELLULE (PMN; Macrofagi;
Piastrine)**

**PRODUZIONE E LIBERAZIONE MEDIATORI
(Citochine; Fattori di Crescita; Chemiochine)**

**LESIONE VARIE STRUTTURE
GLOMERULARI**



ESSUDAZIONE (presenza nei lumi capillari di PMN o Monociti)

PROLIFERAZIONE CELLULE DEL GLOMERULO
(Mesangiali; Endoteliali; Epiteliali)

AUMENTO MATRICE MESANGIALE

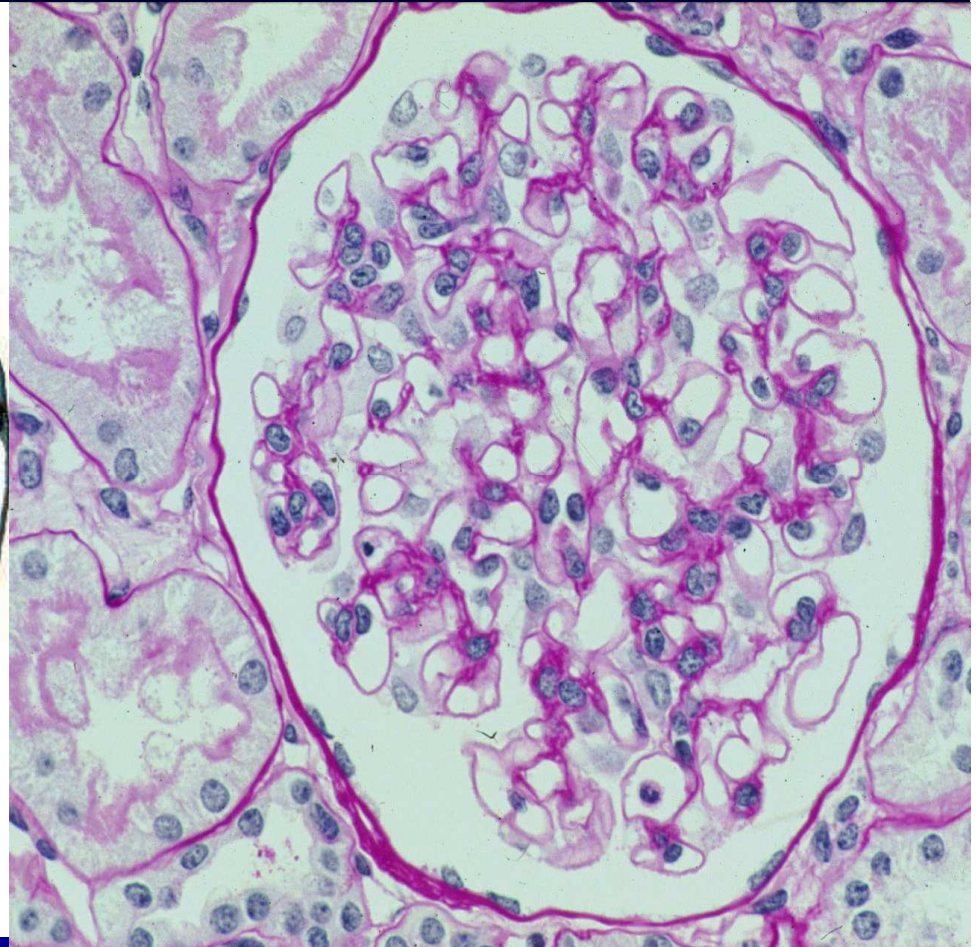
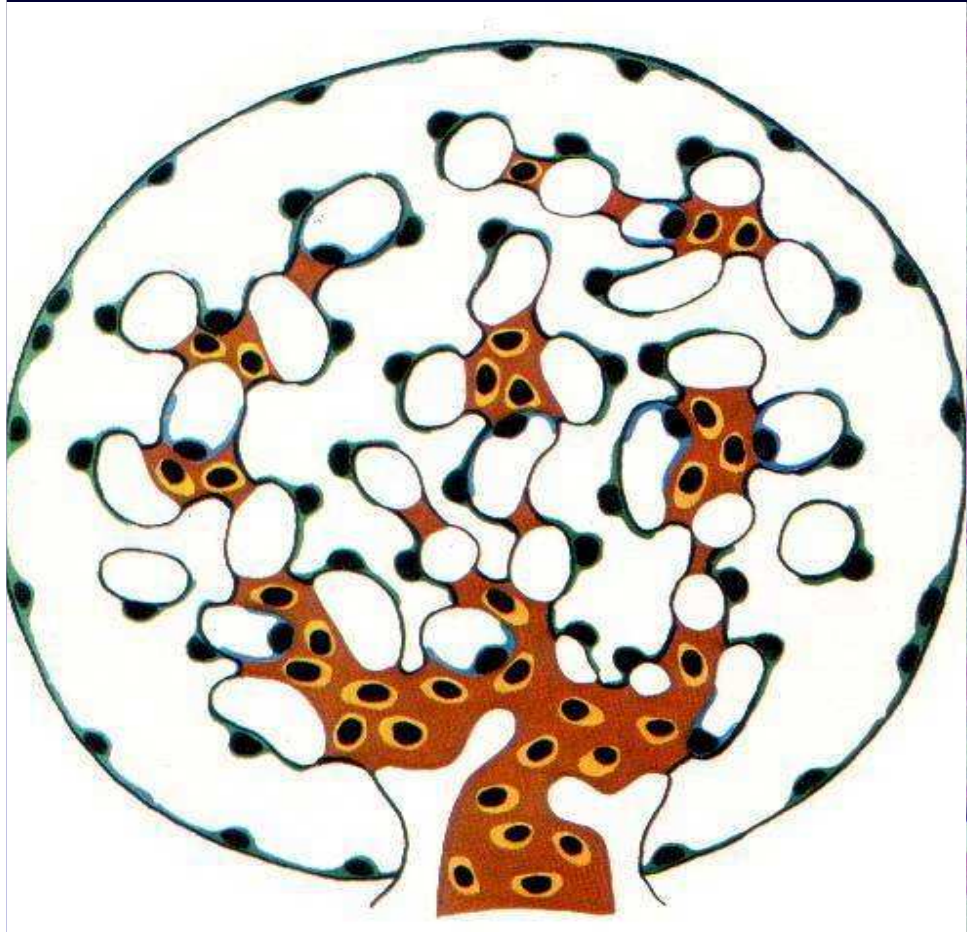
ISPESSIMENTO MEMBRANE BASALI

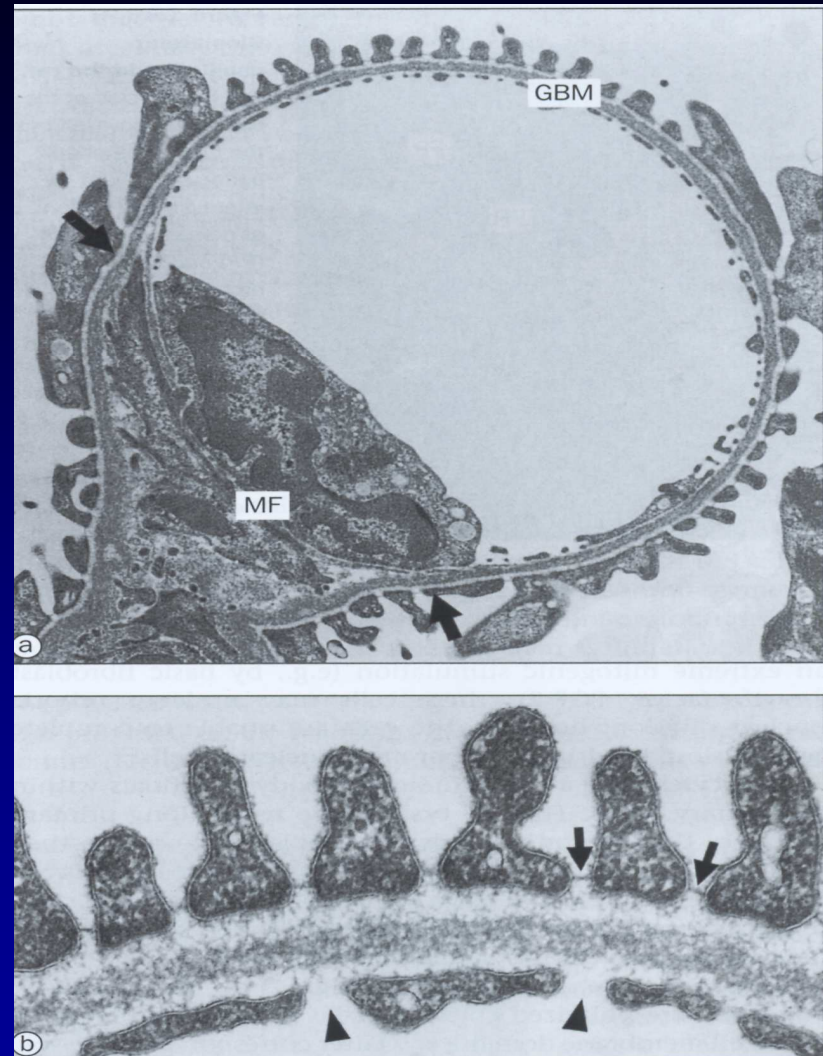
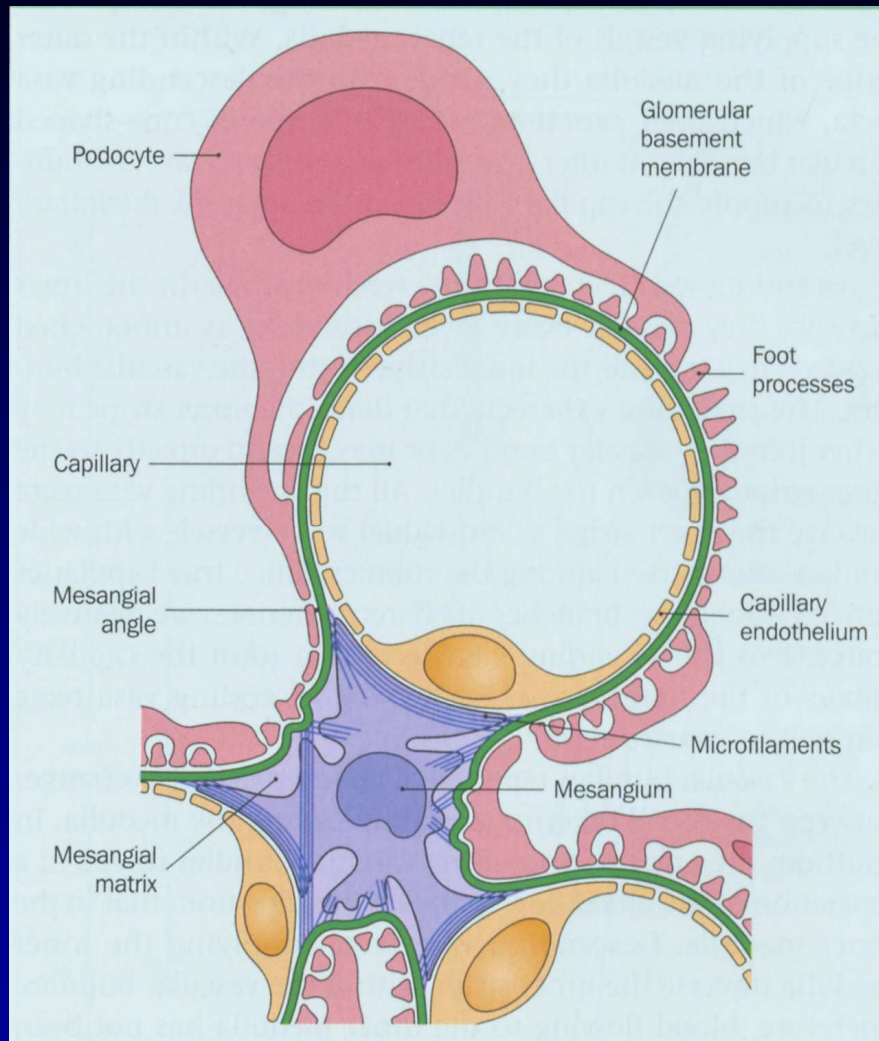
ROTTURA MEMBRANE BASALI

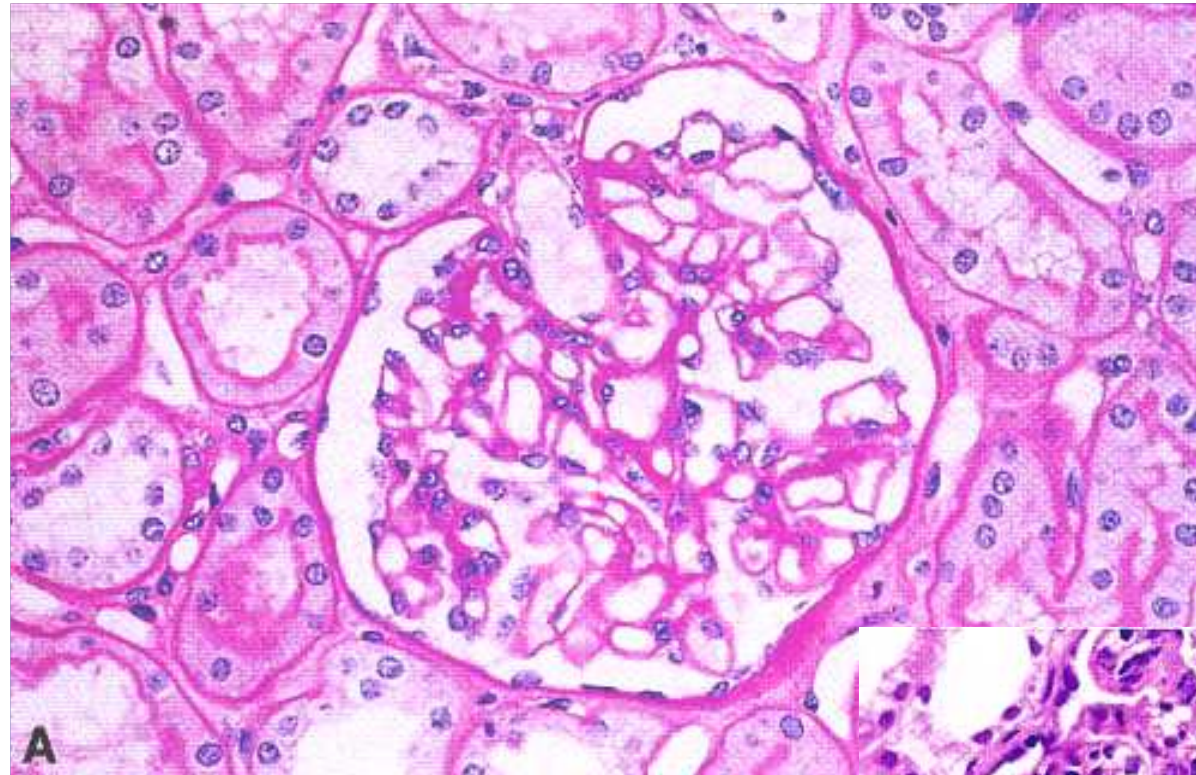
DANNO DEI PODOCITI

Lesioni elementari

Glomerulo normale

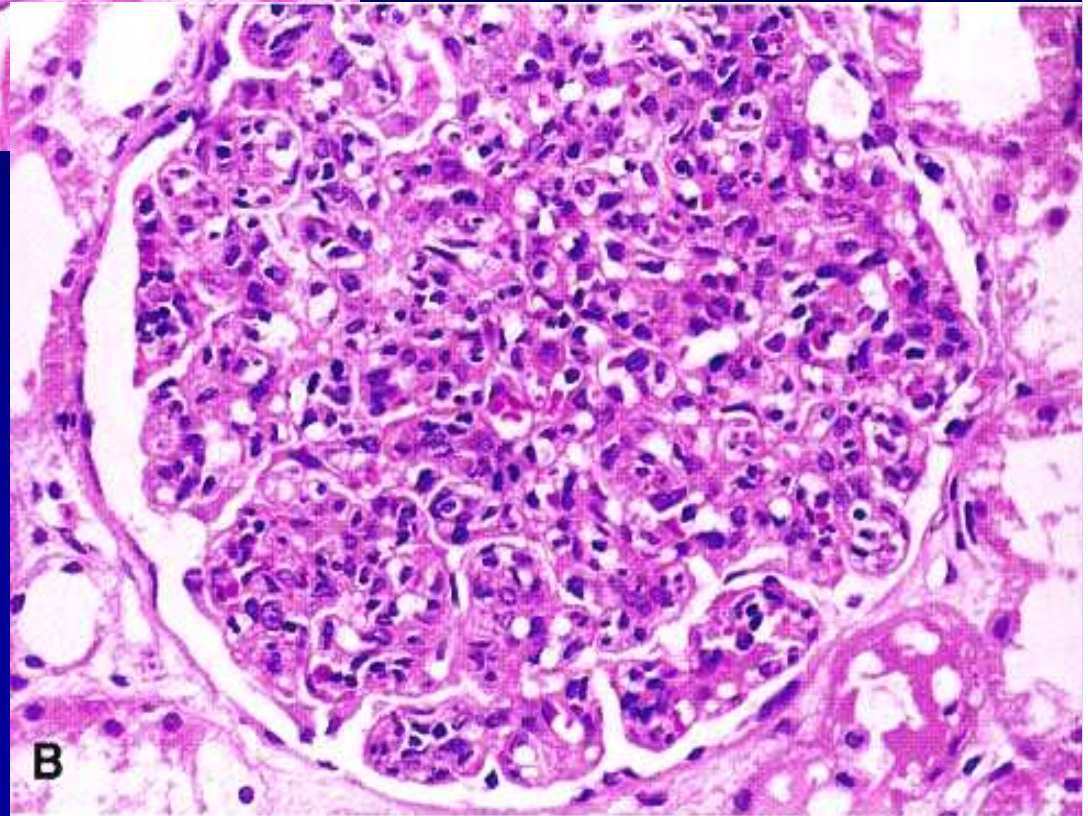




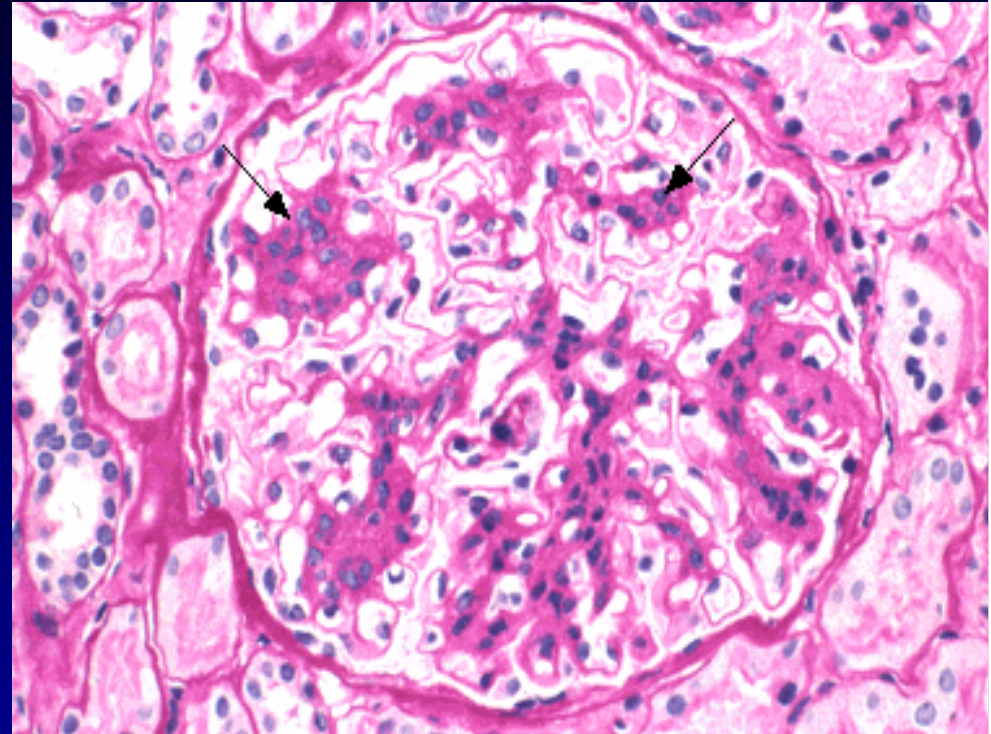
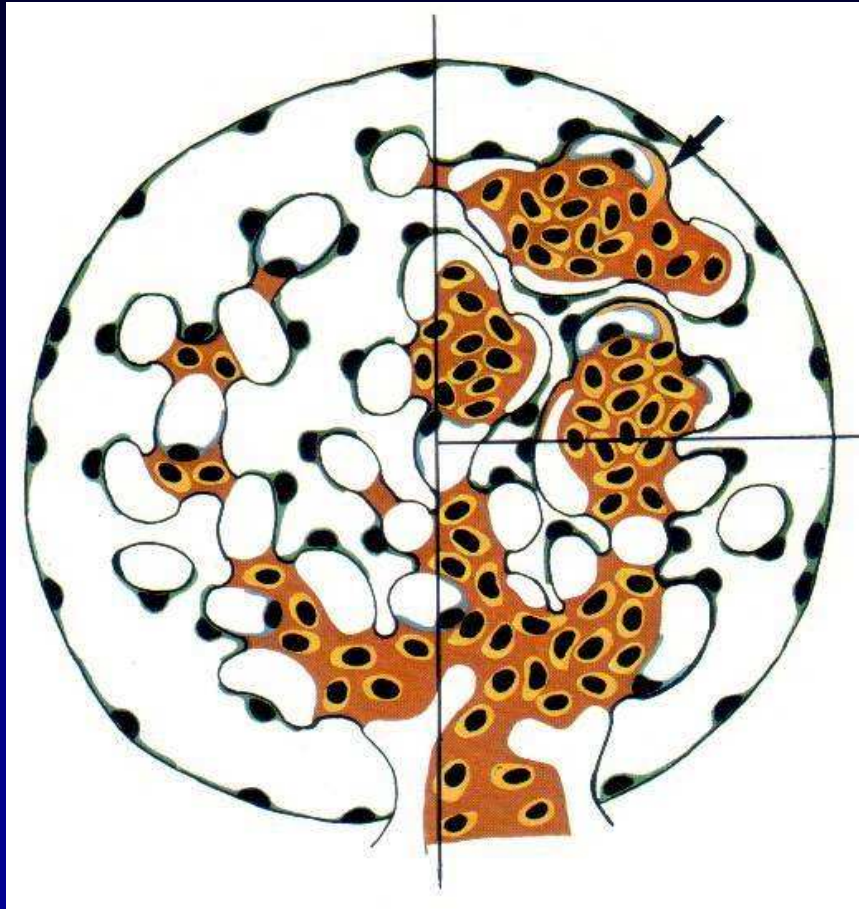


← Glomerulo normale

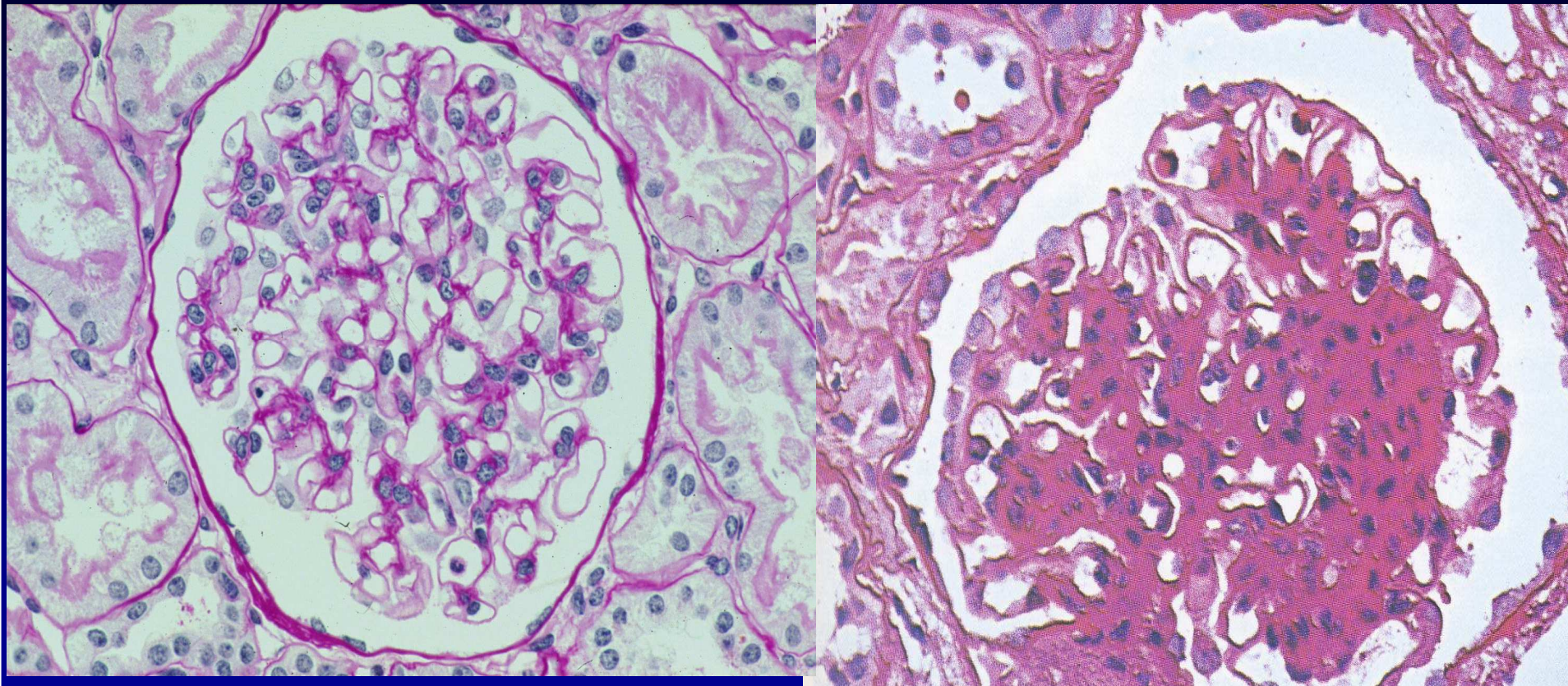
Essudazione →



PROLIFERAZIONE MESANGIALE

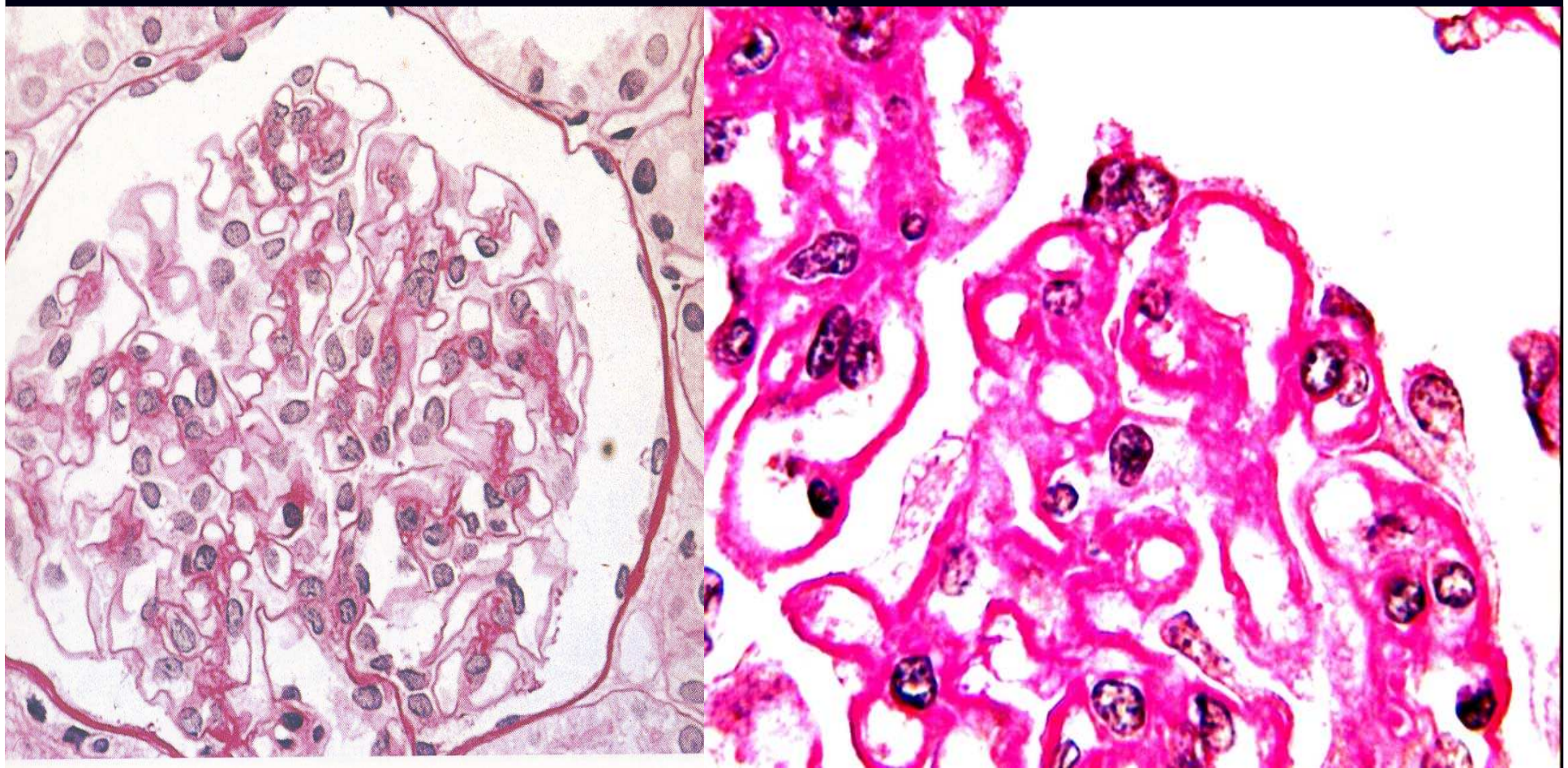


Mesangial proliferative glomerulonephritis Light micrograph of a mesangial glomerulonephritis showing segmental areas of increased mesangial matrix and cellularity (arrows). This finding alone can be seen in many diseases, including lupus nephritis and IgA nephropathy. Courtesy of Helmut Rennke, MD.



Glomerulo normale

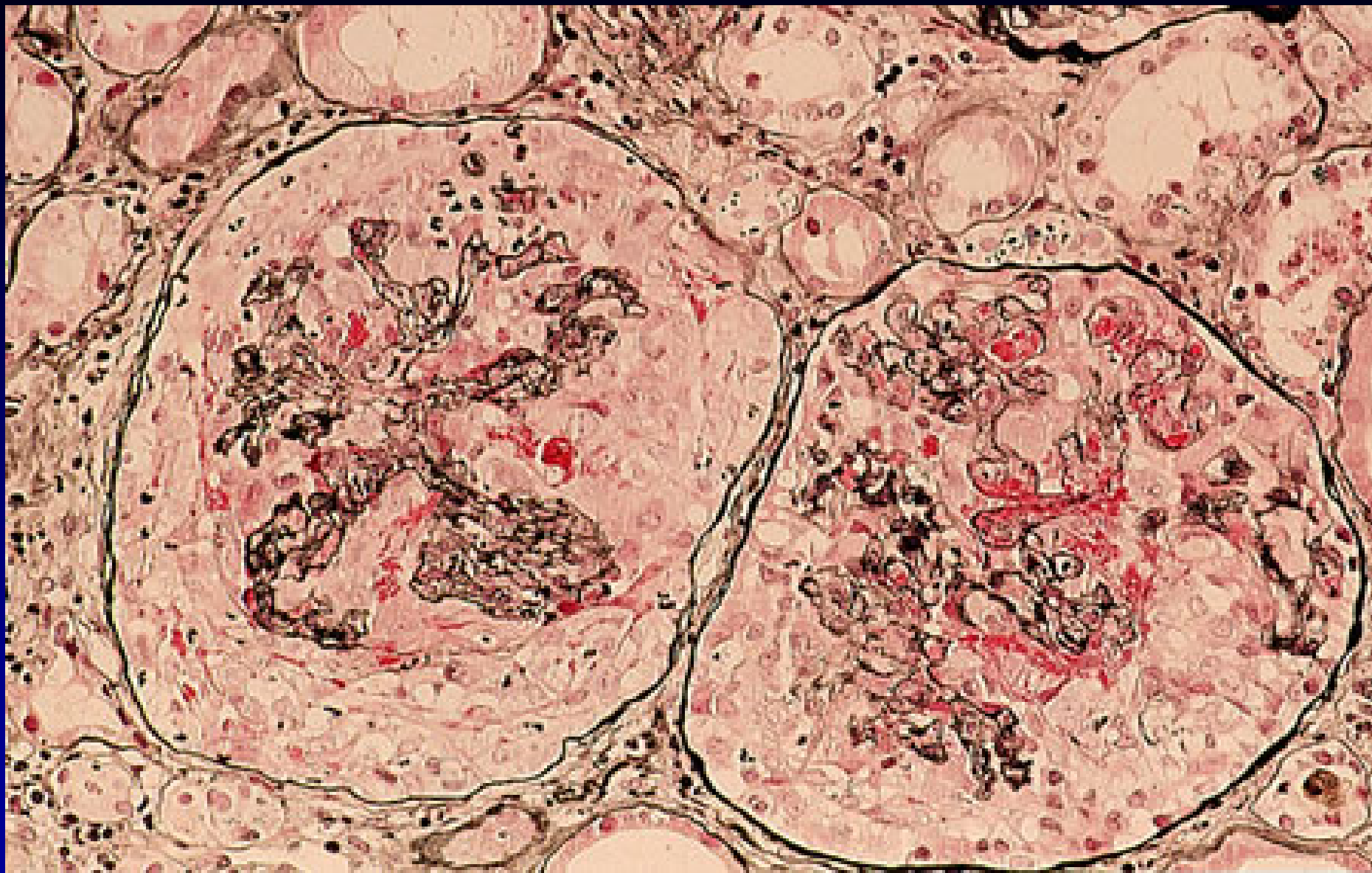
Aumento Matrice Mesangiale



normale

Ispessimento delle membrane basali

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GLOMERULONEFRITI

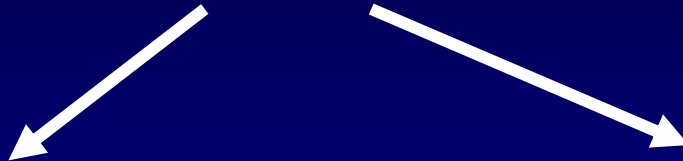
1) **PRIMITIVE**

2) **SECONDARIE**

3) **EREDITARIE**

DIAGNOSTICA DELLE G. NEFRITI

VALUTAZIONE
CLINICO-LABORATORISTICA



G. NEFRITI
PRIMITIVE

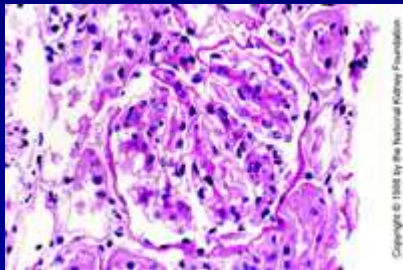
G. NEFRITI
SECONDARIE

GLOMERULONEFRITI PRIMITIVE

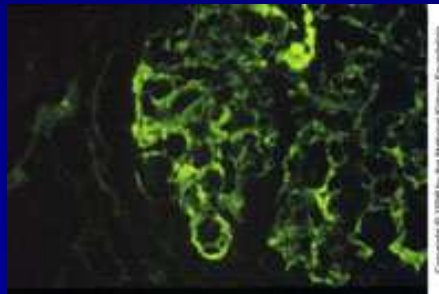
LA **CLASSIFICAZIONE** DELLE G.NEFRITI PRIMITIVE
E' FATTA SU BASE **ISTOLOGICA**, CIOE' SULLE **LESIONI**
GLOMERULARI DOCUMENTATE CON LA

BIOPSIA RENALE

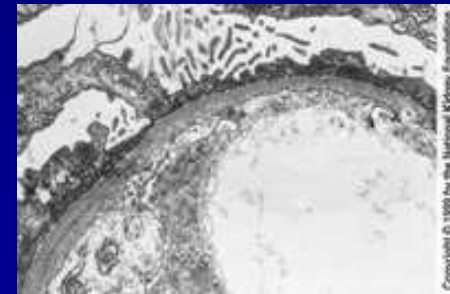
MICROSCOPIA
OTTICA



IMMUNO-
FLUORESCENZA



MICROSCOPIA
ELETTRONICA



DIAGNOSI

CONTROINDICAZIONI ALLA BIOPSIA RENALE

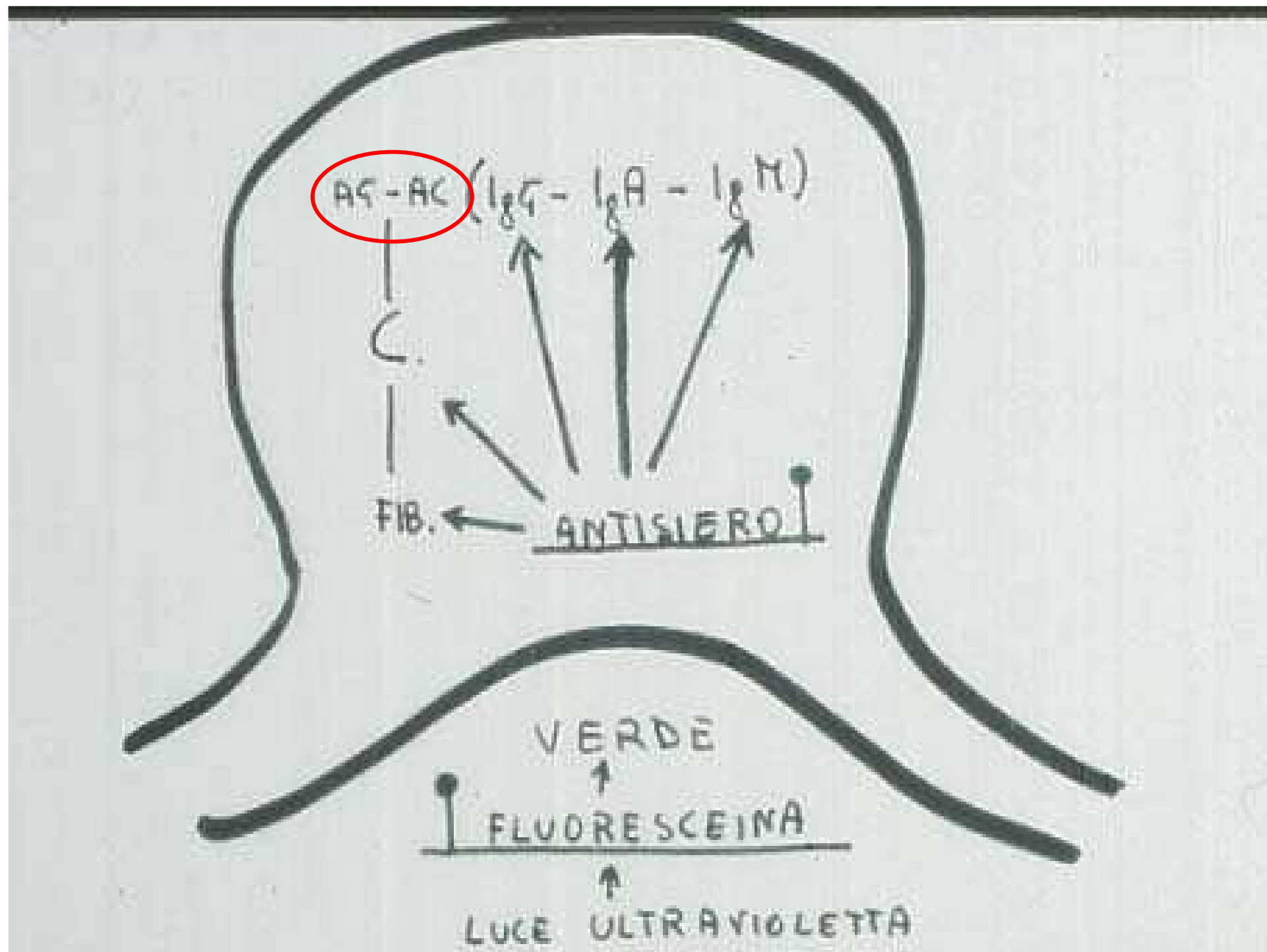
- RENE UNICO (ad eccezione del rene trapiantato)
- ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE
- MALFORMAZIONI RENALI
- NEOPLASIE RENALI
- INFEZIONI - ASCESSI RENALI
- GRAVE IPERTENSIONE ARTERIOSA
- RENI GRINZI

COMPLICAZIONI DELLA BIOPSIA RENALE

• EMATURIA MACROSCOPICA	5 - 9%
• EMATOMI RENALI - PERIRENALI	1 - 3%
• FISTOLA ARTERO - VENOSA	15 - 18%
• NECESSITA' DI INTERVENTI CHIRURGICI	1/500 1/1000 biopsie
• NEFRECTOMIA	1/2000 1/5000 biopsie

immunofluorescenza

Evidenziare con metodi istochimici la eventuale
deposizione a livello del parenchima renale di
Immunoglobuline e/o frazioni del complemento

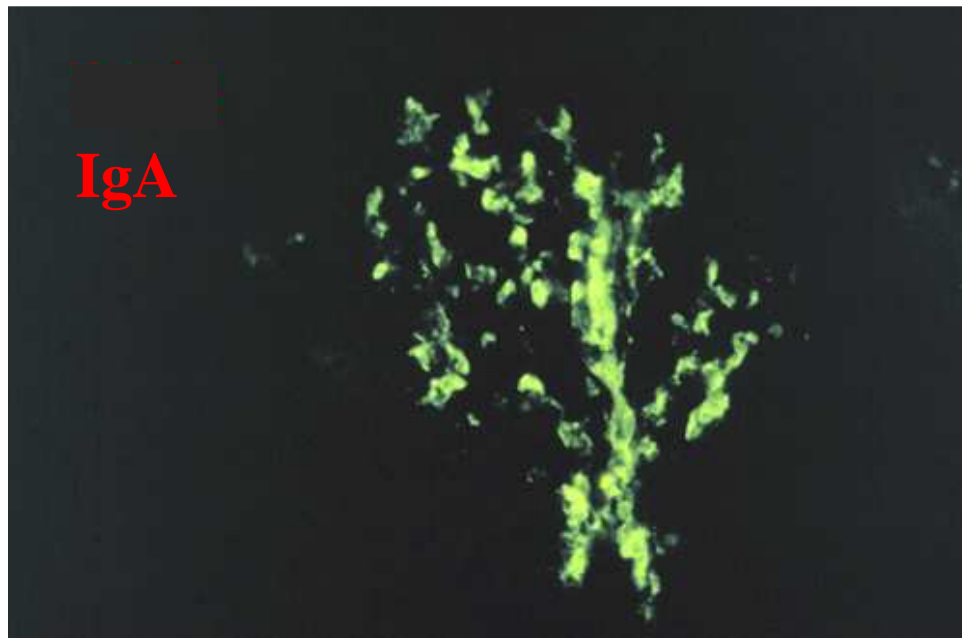


INFORMAZIONI DELLA IMF NELLA DIAGNOSTICA DELLE G.NEFRITI

- 1) SE VI E' UNA PATOGENESI IMMUNOLOGICA
- 2) IL TIPO DI PATOGENESI
- 3) LA SEDE DI DEPOSIZIONE

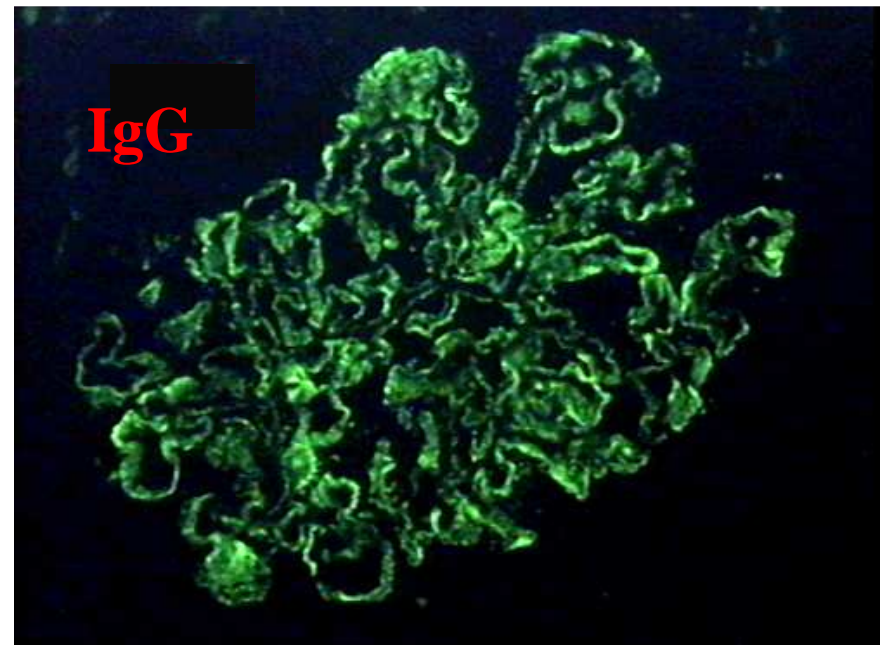
IMMUNOFLUORESCENZA E DIAGNOSTICA DELLE G.NEFRITI

	ASPETTO	SEDE
*DA IMMUNOCOMPLESSI	Granulare	Mesangiale Sottoendoteliale Sottoepiteliale
*DA AUTO-ACPI ANTI MBG	Lineare	Lungo mbg



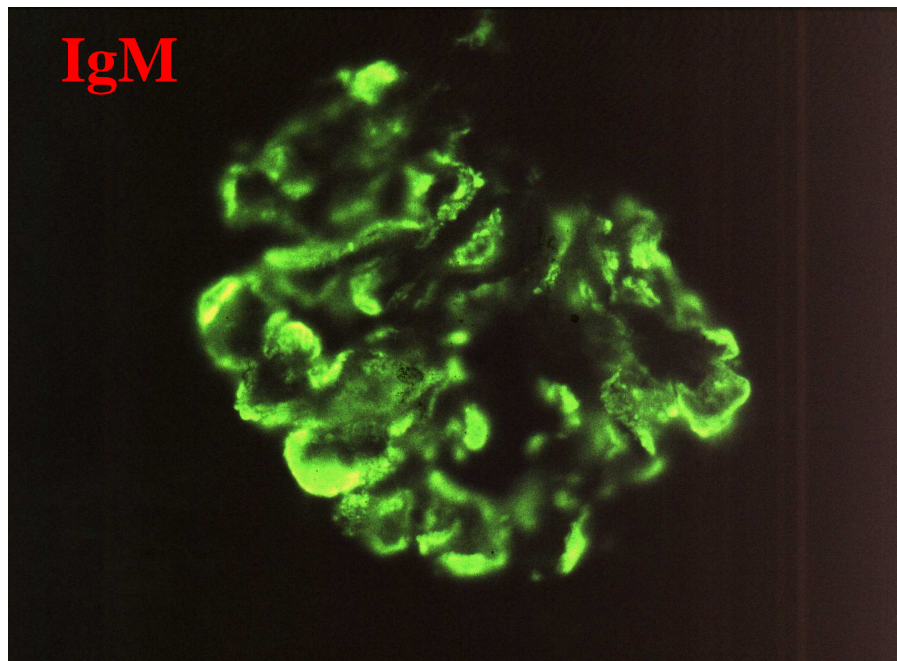
IgA

mesangiale



IgG

sottoepiteliale



IgM

← sottoendoteliale

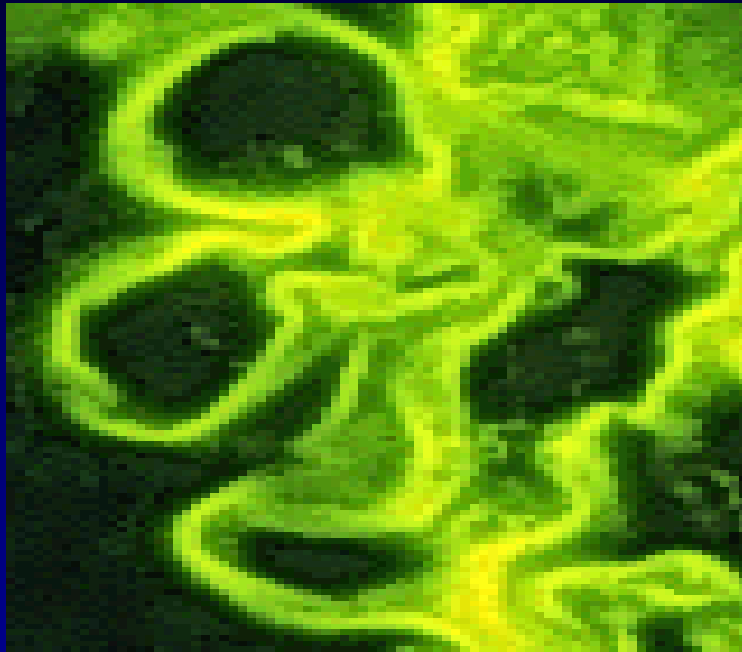
G. nefriti da immunocomplessi

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

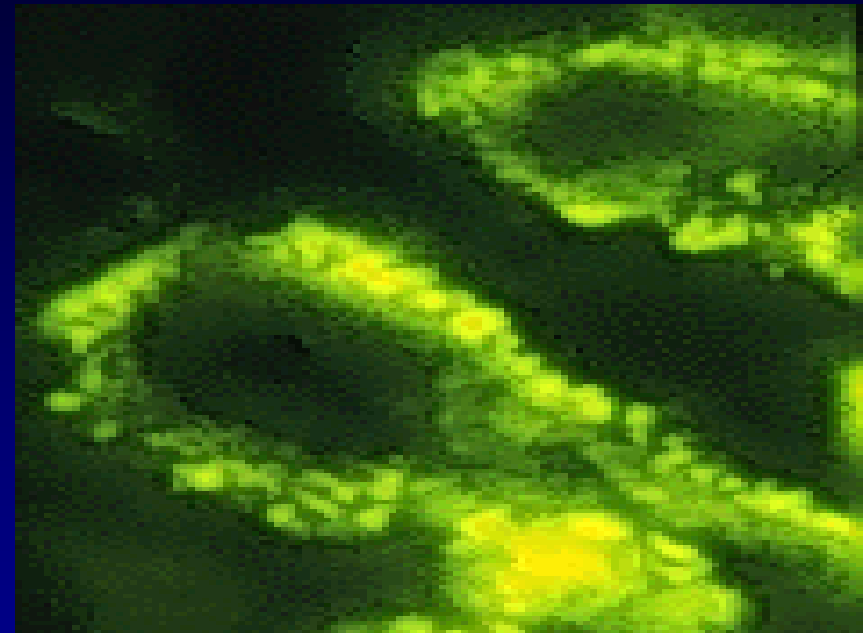


G. Nefrite da Auto-Acpi (IMF lineare)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



**Immunofluorescenza
lineare**



**Immunofluorescenza
granulare**

VARI MECCANISMI DI DANNO GLOMERULARE



ESSUDAZIONE (presenza nei lumi capillari di PMN o Monociti)

PROLIFERAZIONE CELLULE DEL GLOMERULO
(Mesangiali;Endoteliali;Epiteliali)

AUMENTO MATRICE MESANGIALE

ISPESSIMENTO MEMBRANE BASALI

ROTTURA MEMBRANE BASALI

DANNO DEI PODOCITI

LESIONI ELEMENTARI

- **Diffuso vs focale** : lesione $> 80\%$ dei glomeruli vs lesione in $<50\%$ dei glomeruli
- **Globale vs segmentale**: lesione di tutto il glomerulo vs lesione parziale

Churg, II ed

**LA VARIA PRESENZA E COMBINAZIONE DI QUESTE
LESIONI PORTA A DIFFERENTI QUADRI DI PATOLOGIA
GLOMERULARE CHE VENGONO DEFINITI CON DIVERSE
DENOMINAZIONI**

CLASSIFICAZIONE DELLE G.NEFRITI PRIMITIVE

A) LESIONI GLOMERULARI MINIME

B) LESIONI GLOMERULARI FOCALI E SEGMENTALI

-Glomerulosclerosi focale e segmentale

C) LESIONI GLOMERULARI DIFFUSE

-Glomerulonefrite Membranosa

-Nefropatia da IgA

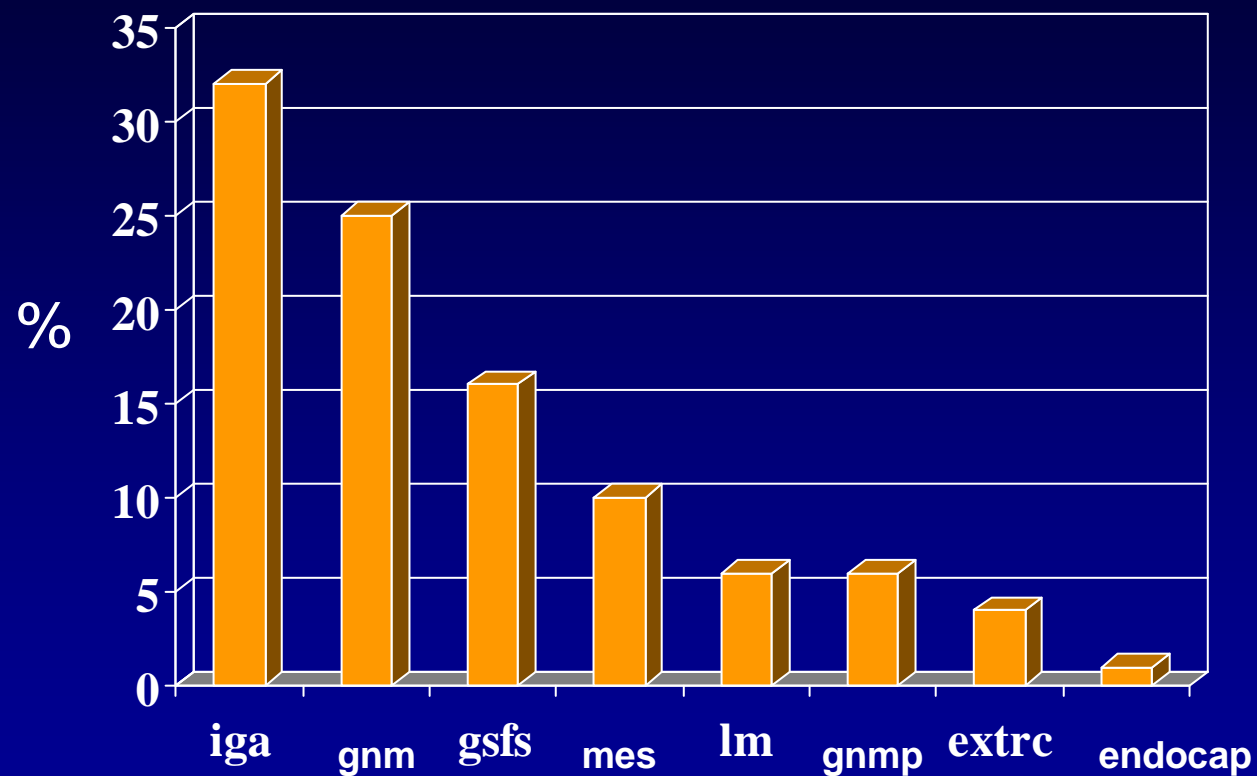
-Glomerulonefrite Proliferativa Mesangiale

-Glomerulonefrite Membrano-Proliferativa (Tipo I e Tipo II)

-Glomerulonefrite Proliferativa Extracapillare

-Glomerulonefrite Proliferativa Endocapillare

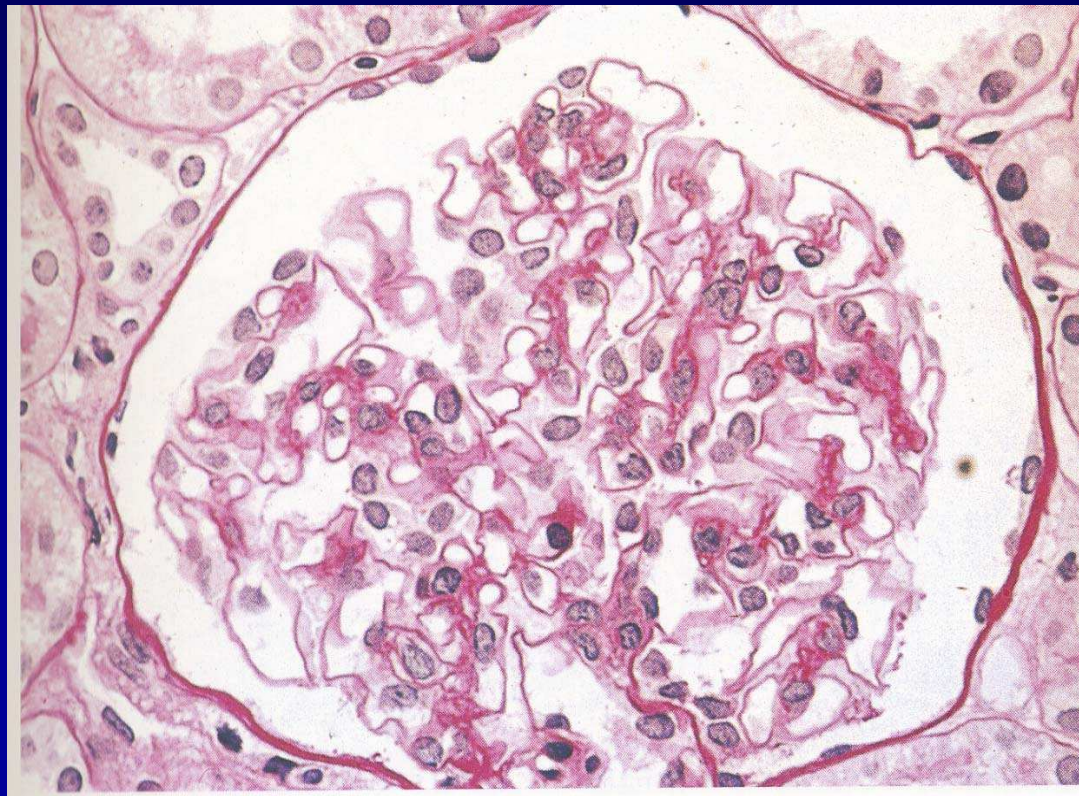
REGISTRO TRIVENETO BIOPSIE RENALI (1998-2004) FREQUENZA GLOMERULONEFRITI PRIMITIVE



GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME

MICROSCOPIA OTTICA

- Glomeruli normali



GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME

MICROSCOPIA OTTICA

- Glomeruli normali

IMF

- Negativa

GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME

MICROSCOPIA OTTICA

- Glomeruli normali

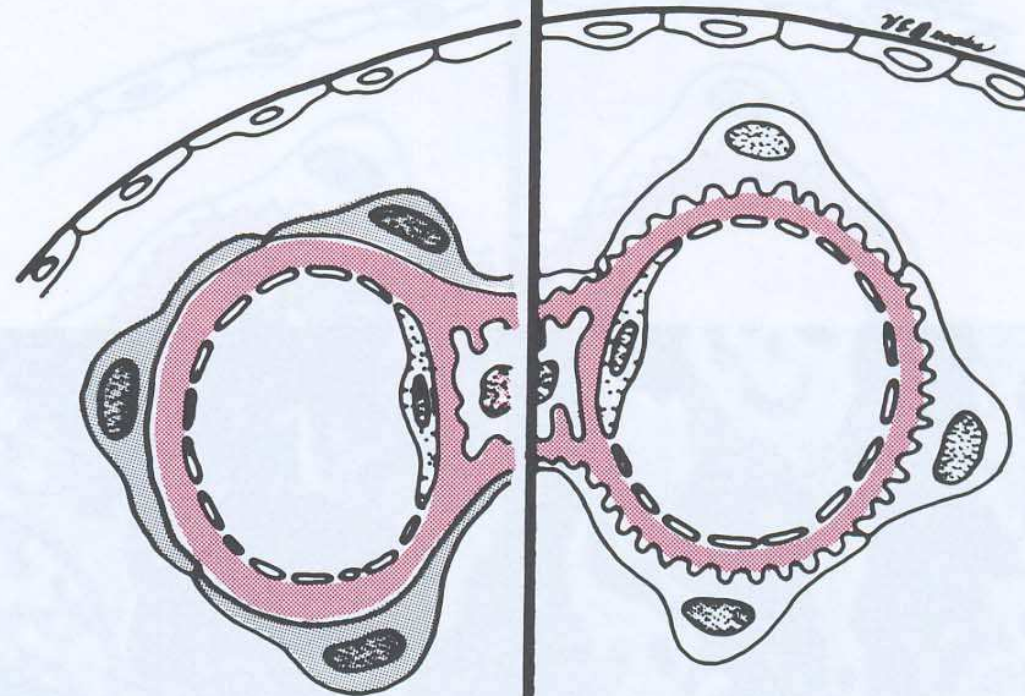
IMF

- Negativa

ME

- Fusione processi pedicillari

LESIONI GLOMERULARI MINIME



lesioni gl minime

normale



Rene normale



**Lesioni glomerulari
minime**

PATOGENESI DELLA G. NEFRITE A LESIONI MINIME

VIRUS

??????

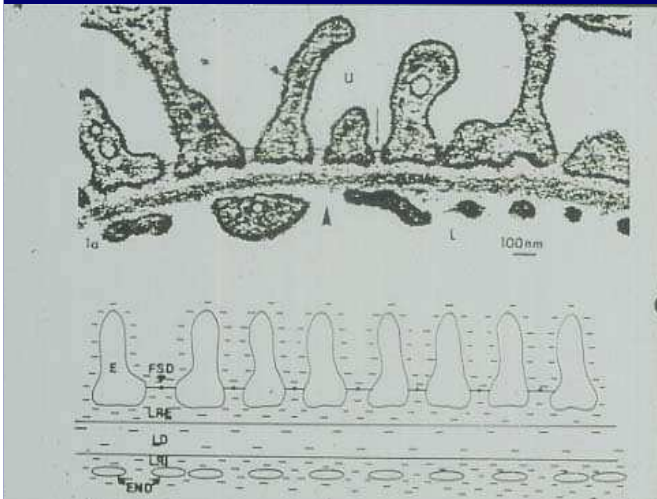
ALTERAZIONI T LINFOCITI

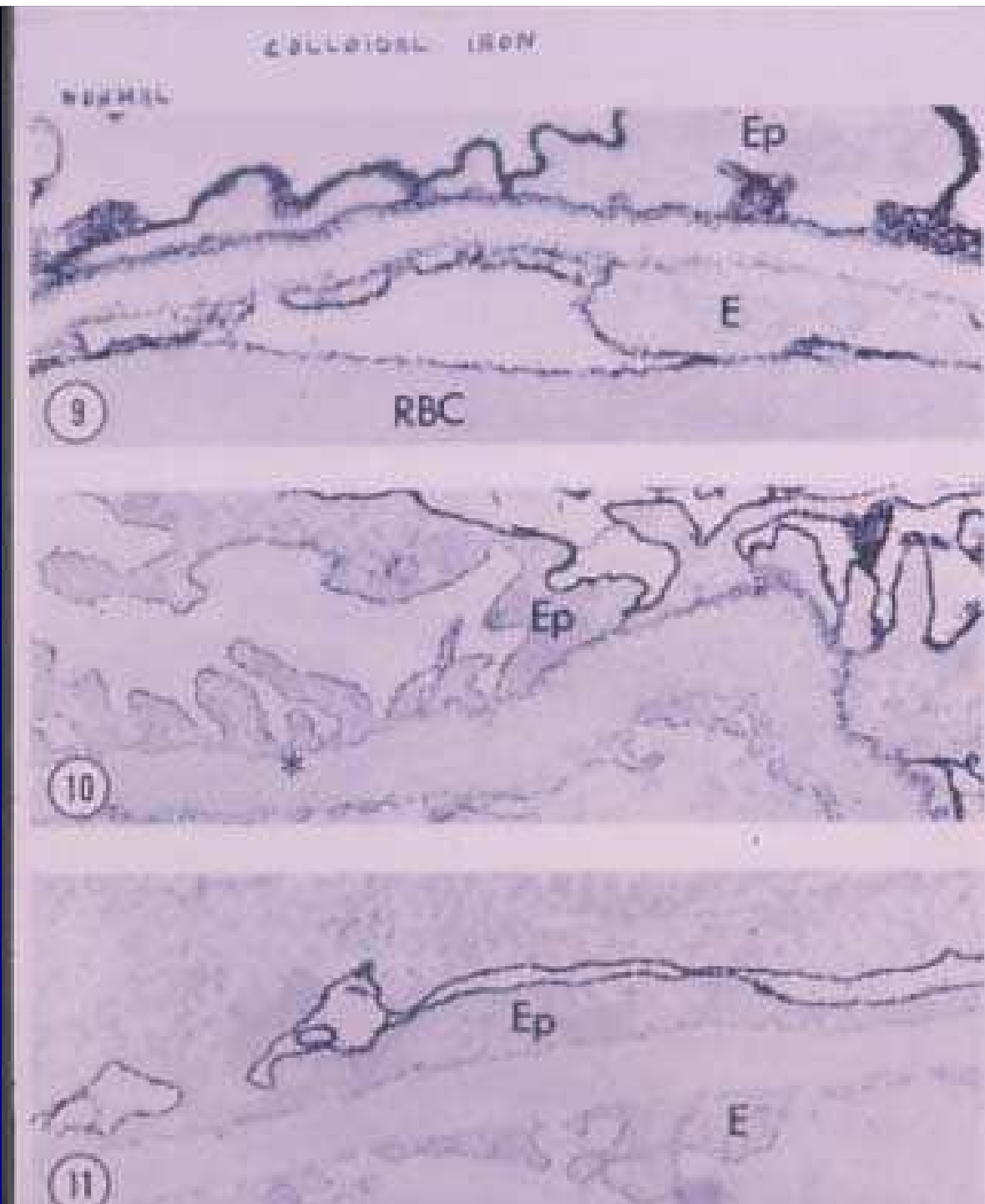
>PRODUZIONE LINFOCHINE

°AUMENTO PERMEABILITA' DELLA M.B.

°PERDITA CARICHE ANIONICHE DEL RIVESTIMENTO EPITELIALE

FUSIONE PODOCITI

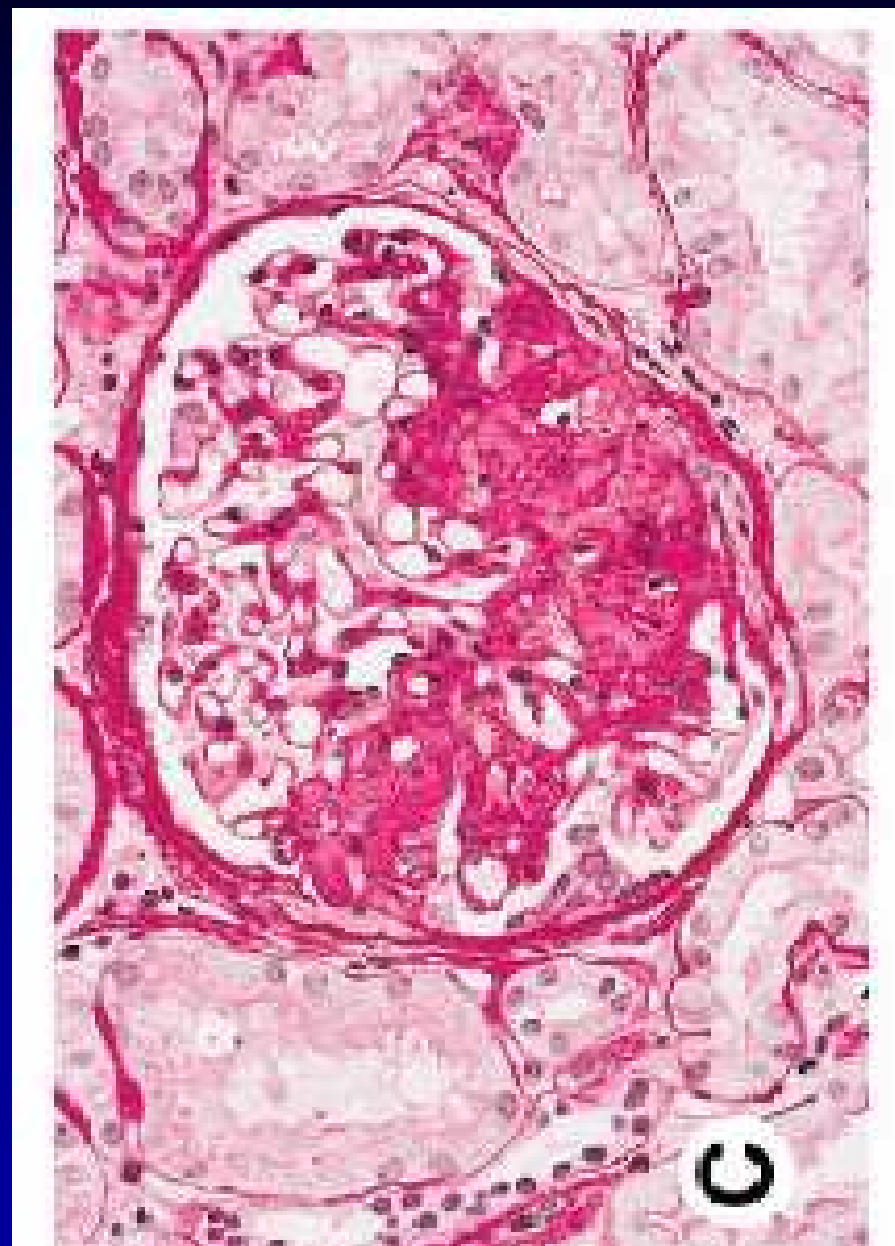
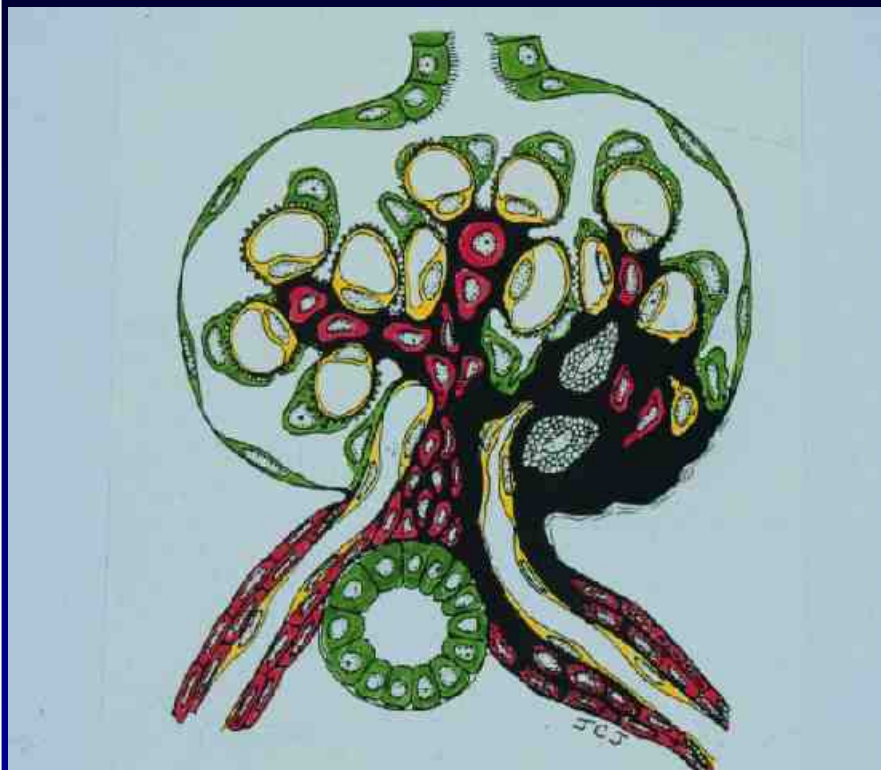




GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTALE

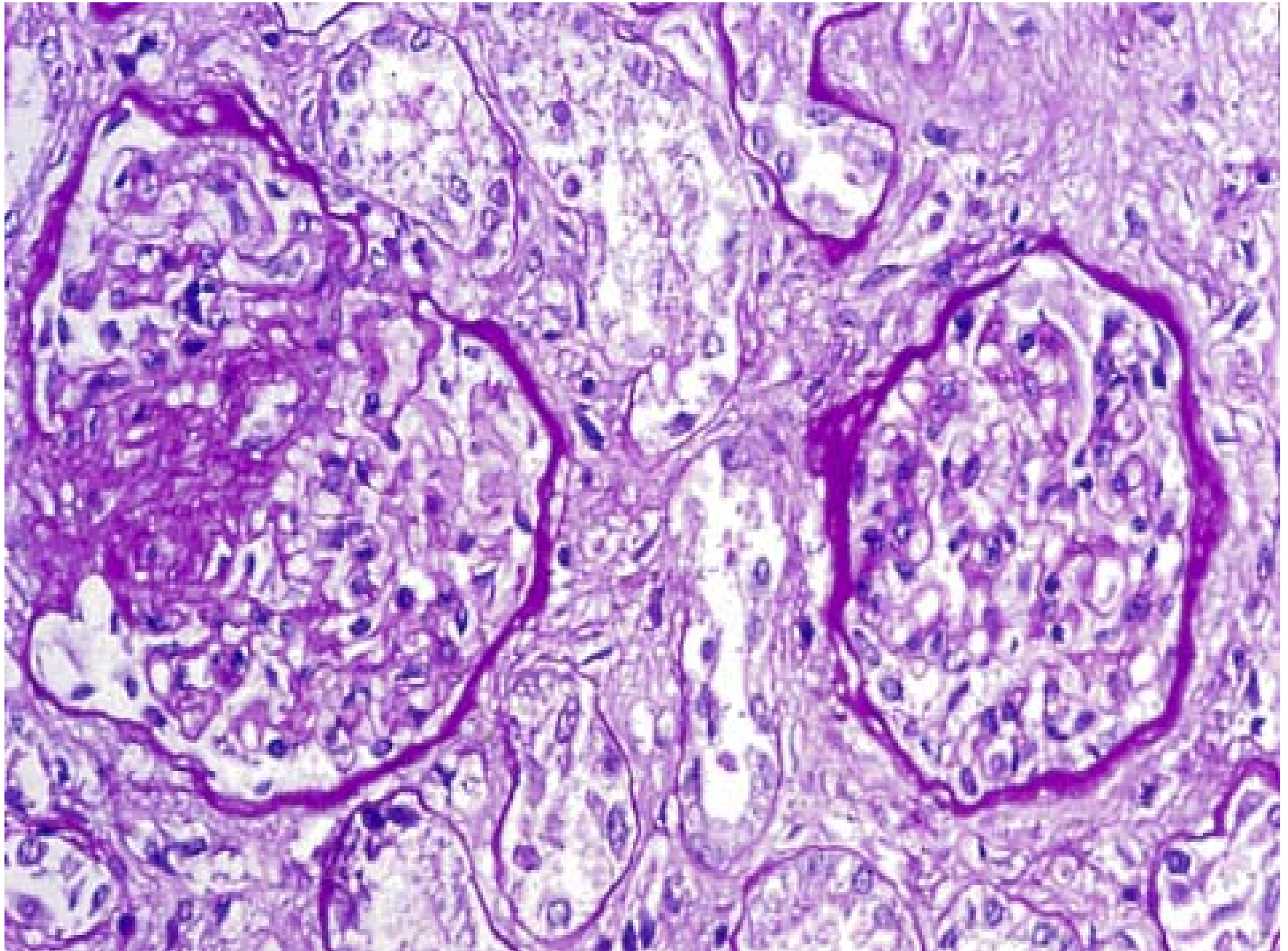
M.O. = Zone di sclerosi focali e segmentali

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



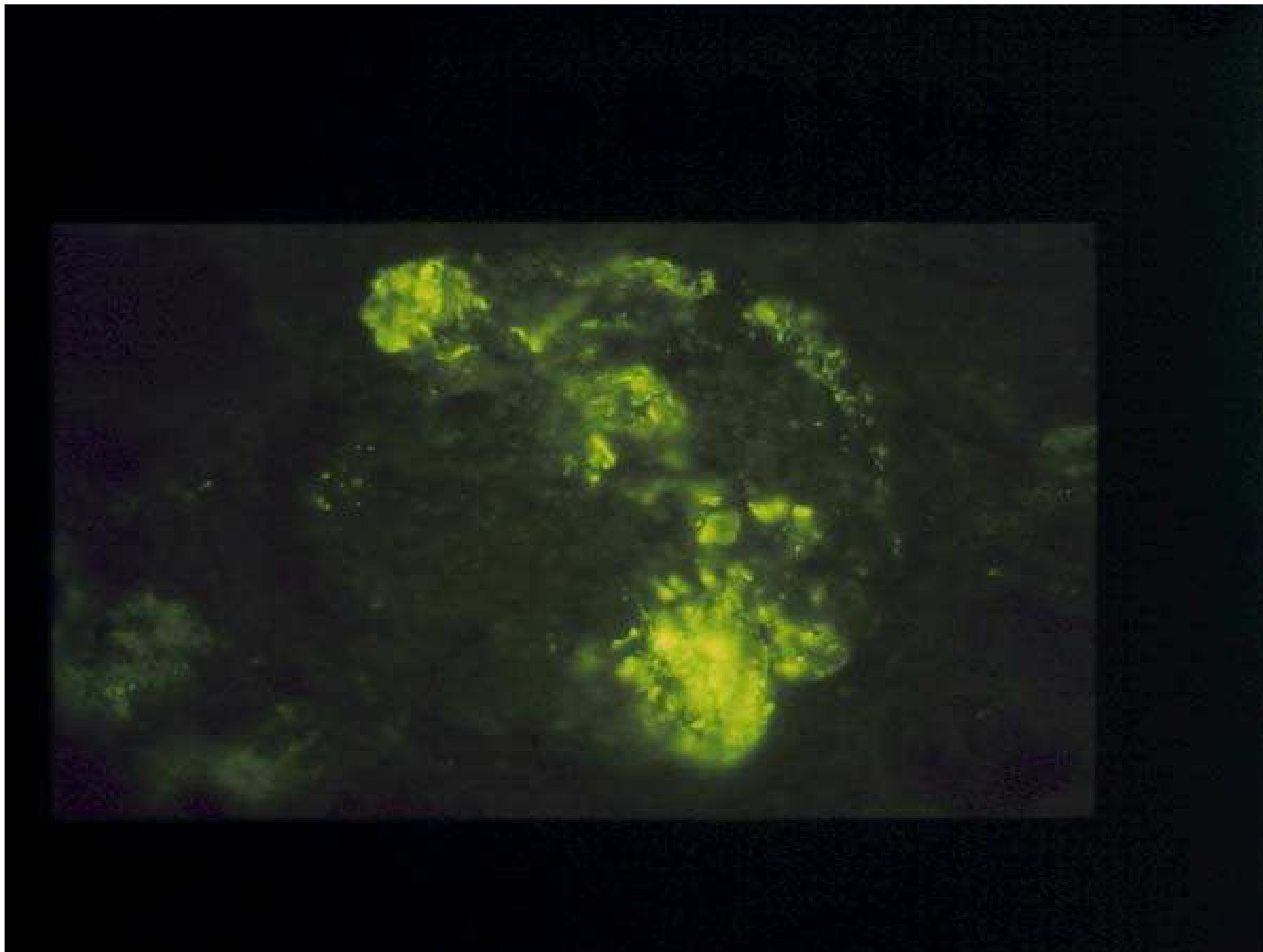
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTALE

M.O. = Zone di sclerosi focali e segmentali

IMF = Depositi segmentali di IgM e C3

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTALE

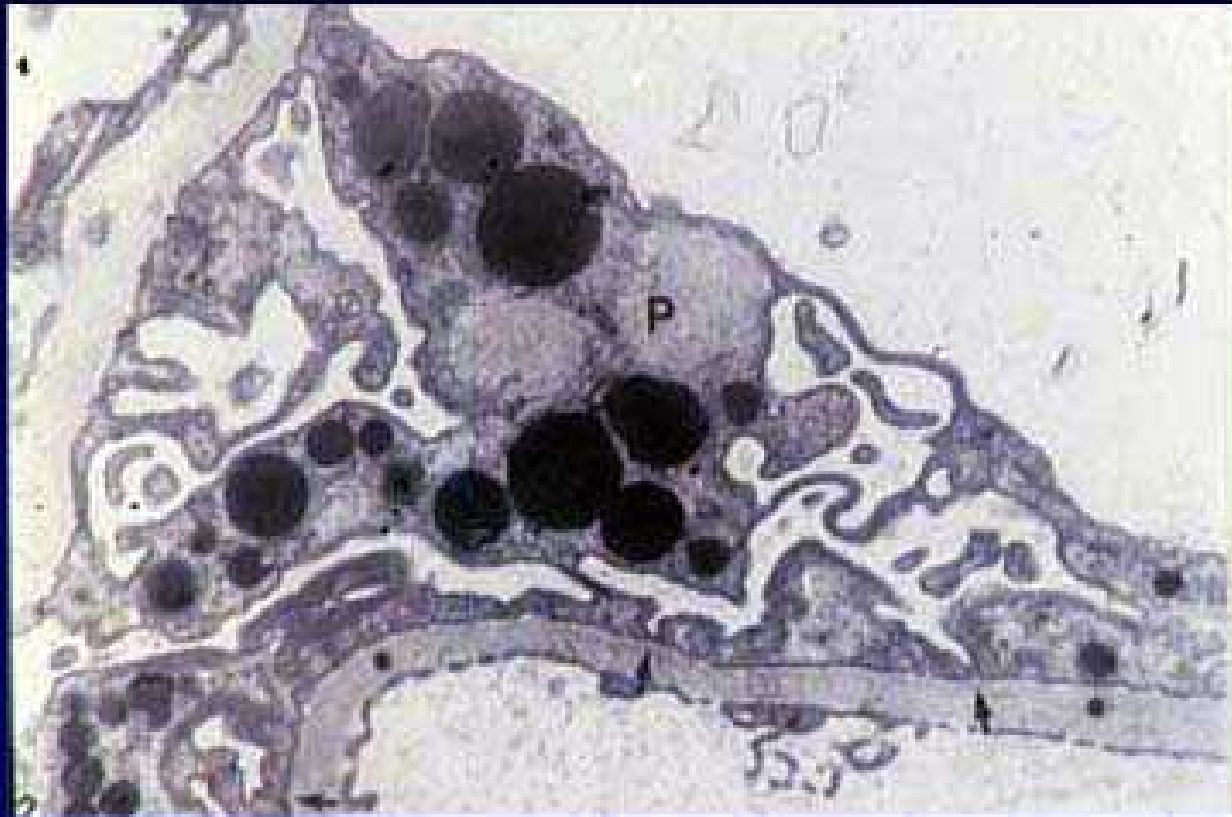
M.O. = Zone di sclerosi focali e segmentali

IMF = Depositi segmentali di IgM e C3

M.E. = Fusione e necrosi dei podociti

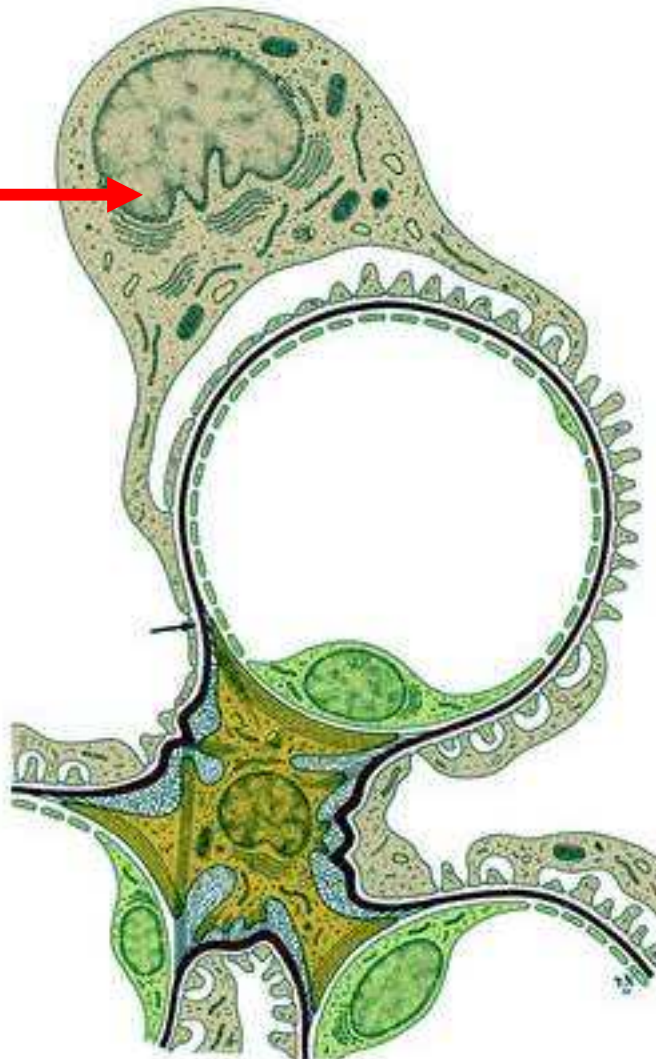
IL COMUN DENOMINATORE DI TUTTE LE FORME DI GSFS E' UN DANNO PODOCITARIO

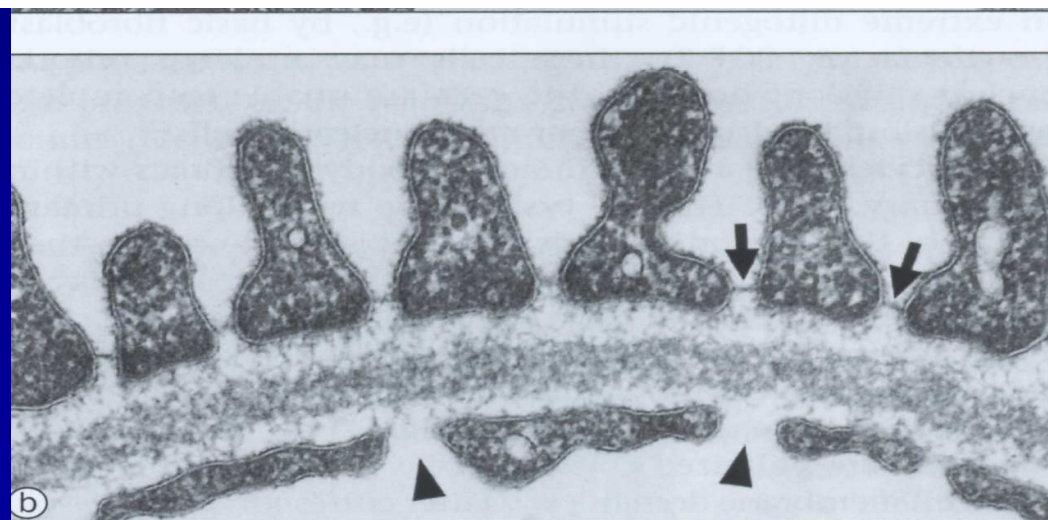
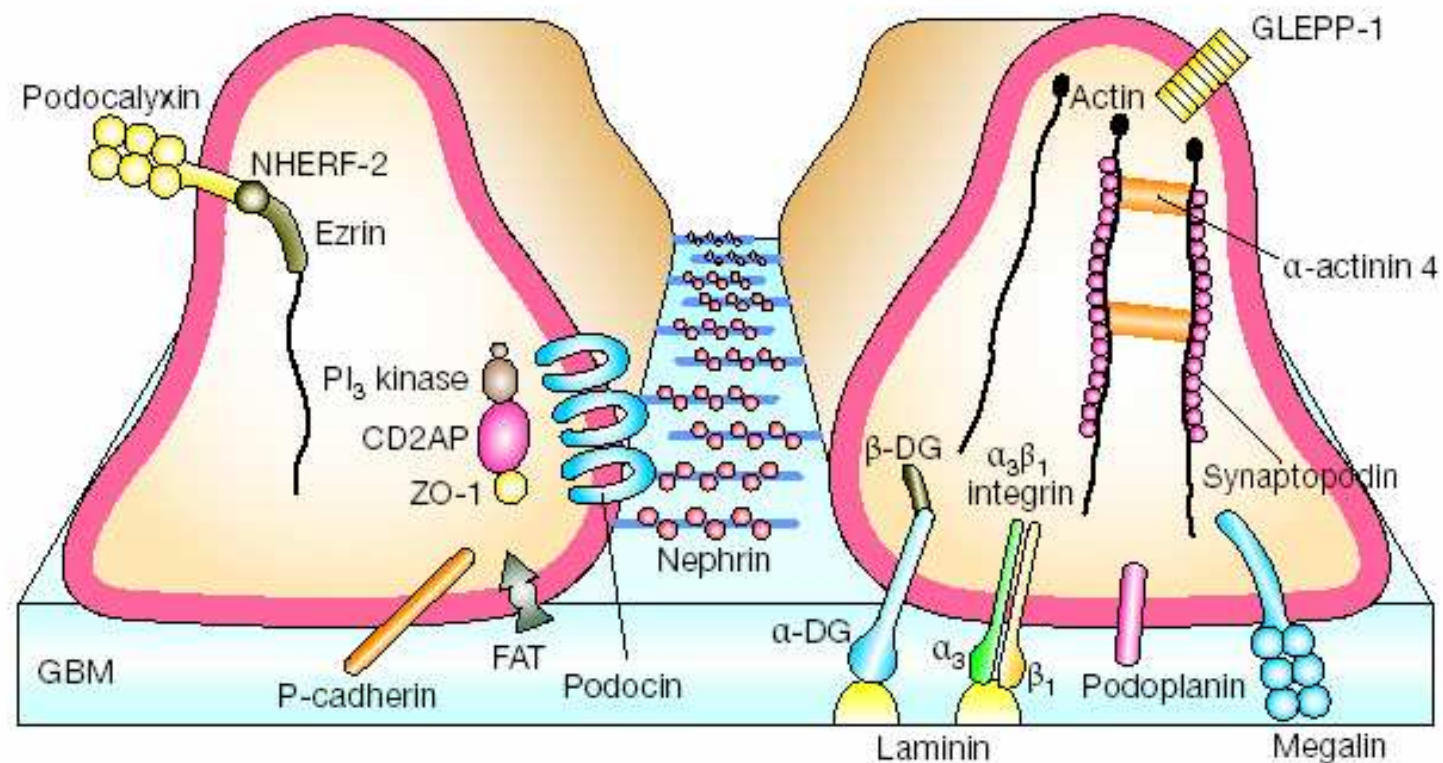
FSGS, a podocyte disease



MUTAZIONI GENETICHE :

- Nefrina
- Podocina
- CD2AP
- Alfa-Actinina-4

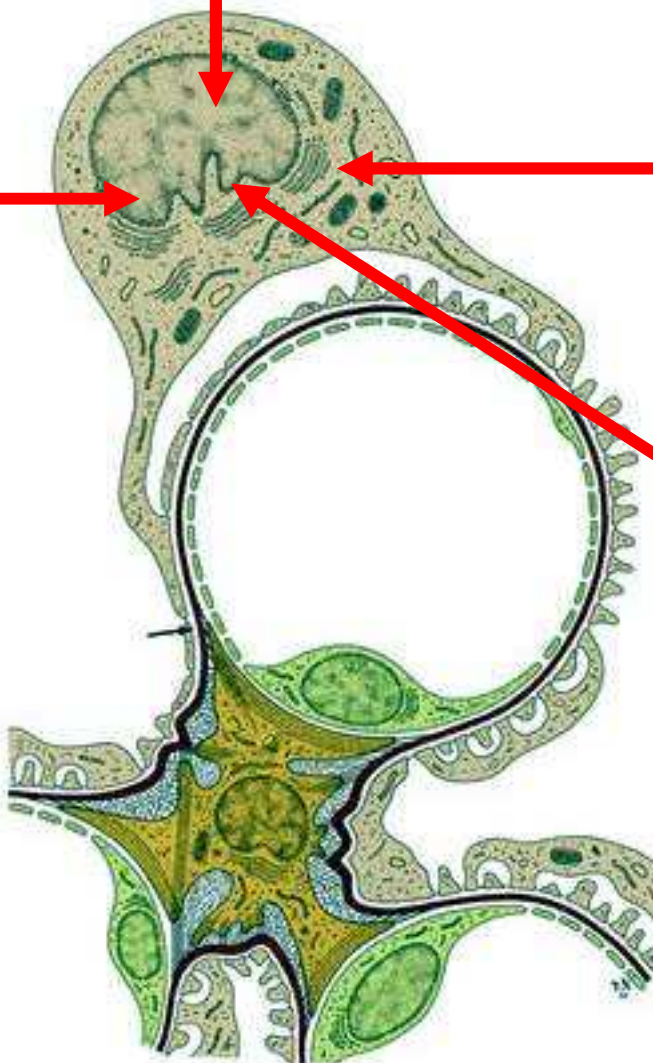




LINFOCHINE

MUTAZIONI GENETICHE :

- Nefrina
- Podocina
- CD2AP
- Alfa-Actinina-4

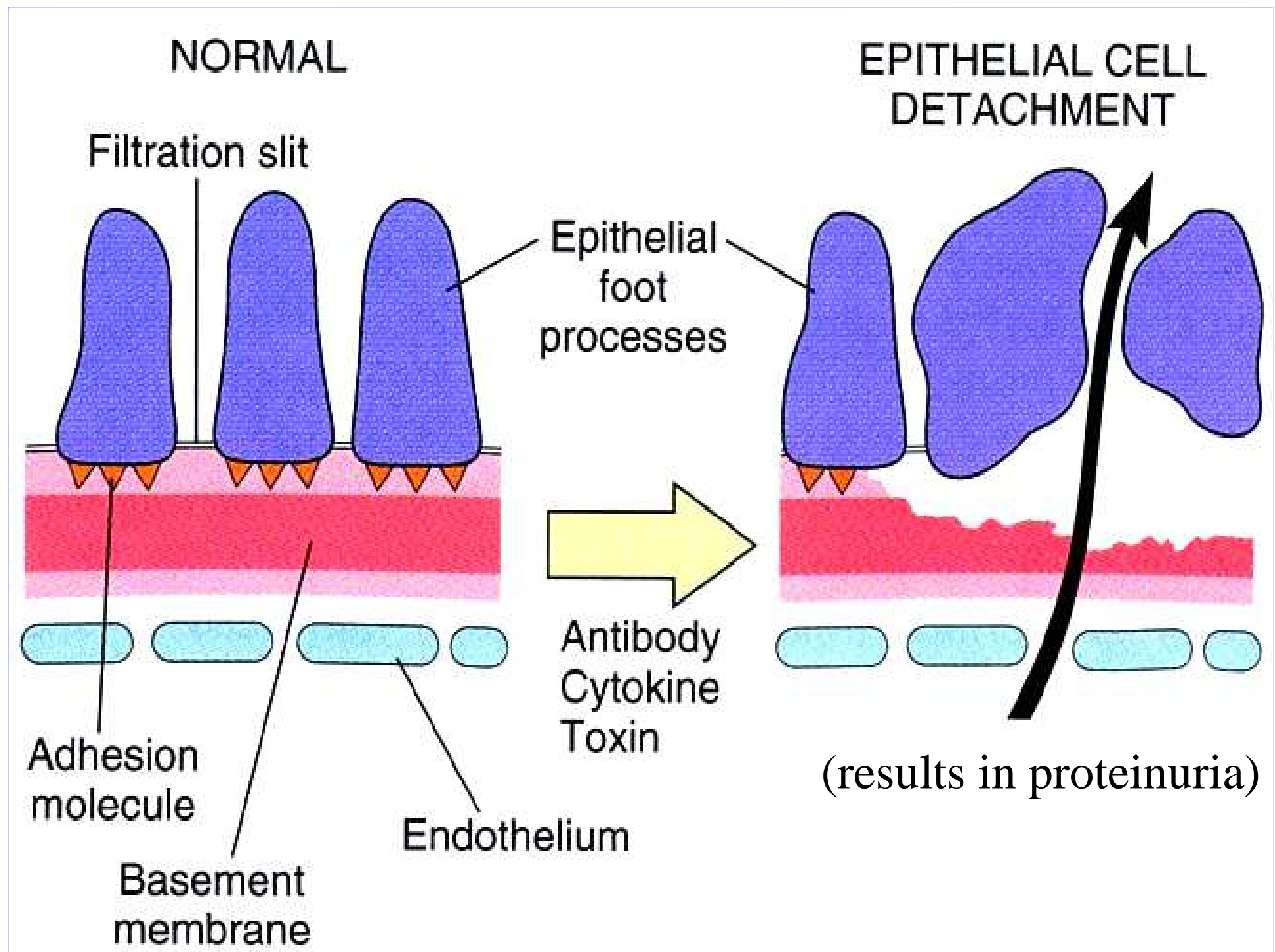


VIRALI :

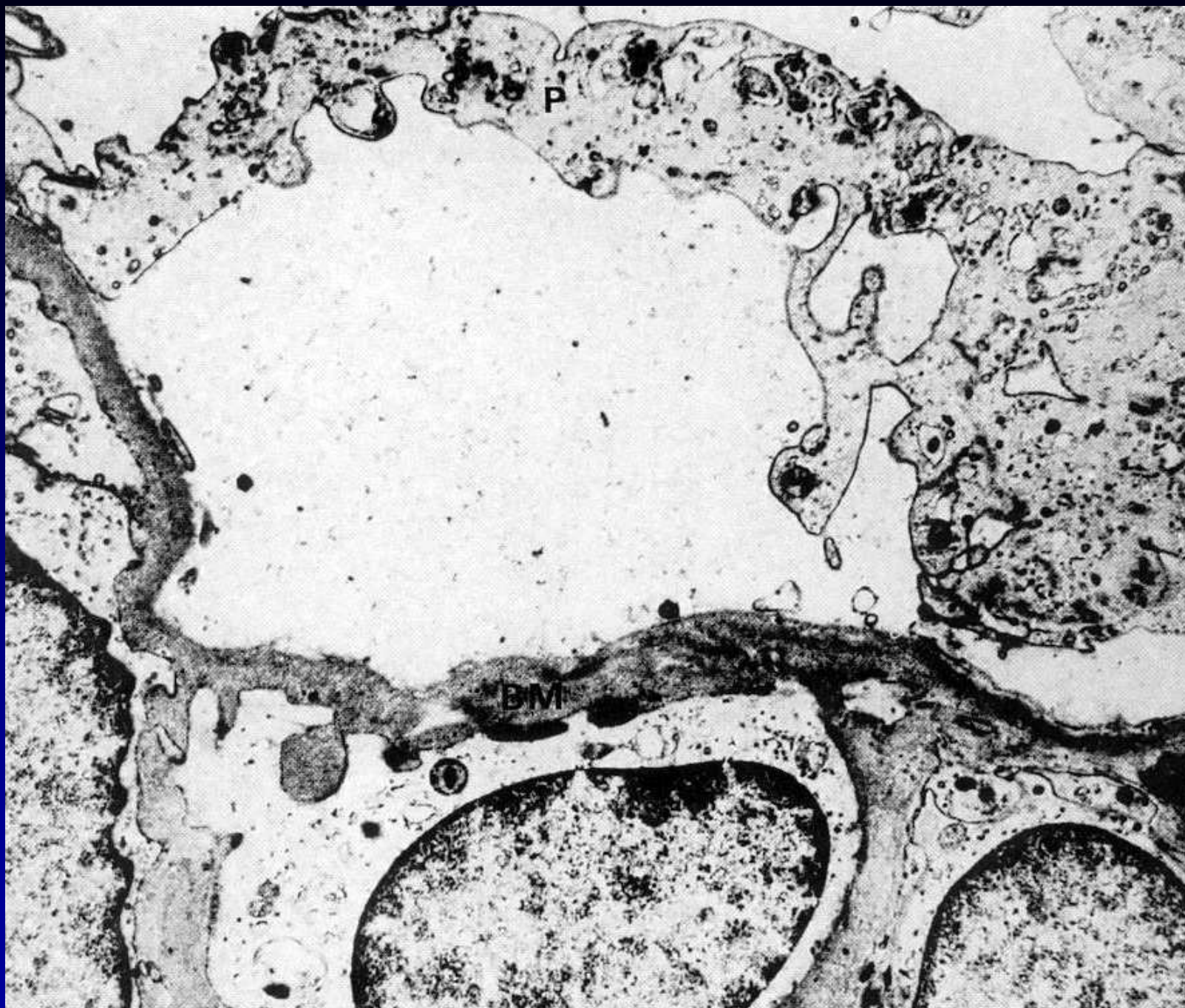
- HIV
- Parvovirus
- Simian virus SV40

TOSSICI:

- Adriamicina
- Puromicina
- Eroina
- Pamidronato
- Tossici
ambientali(?)

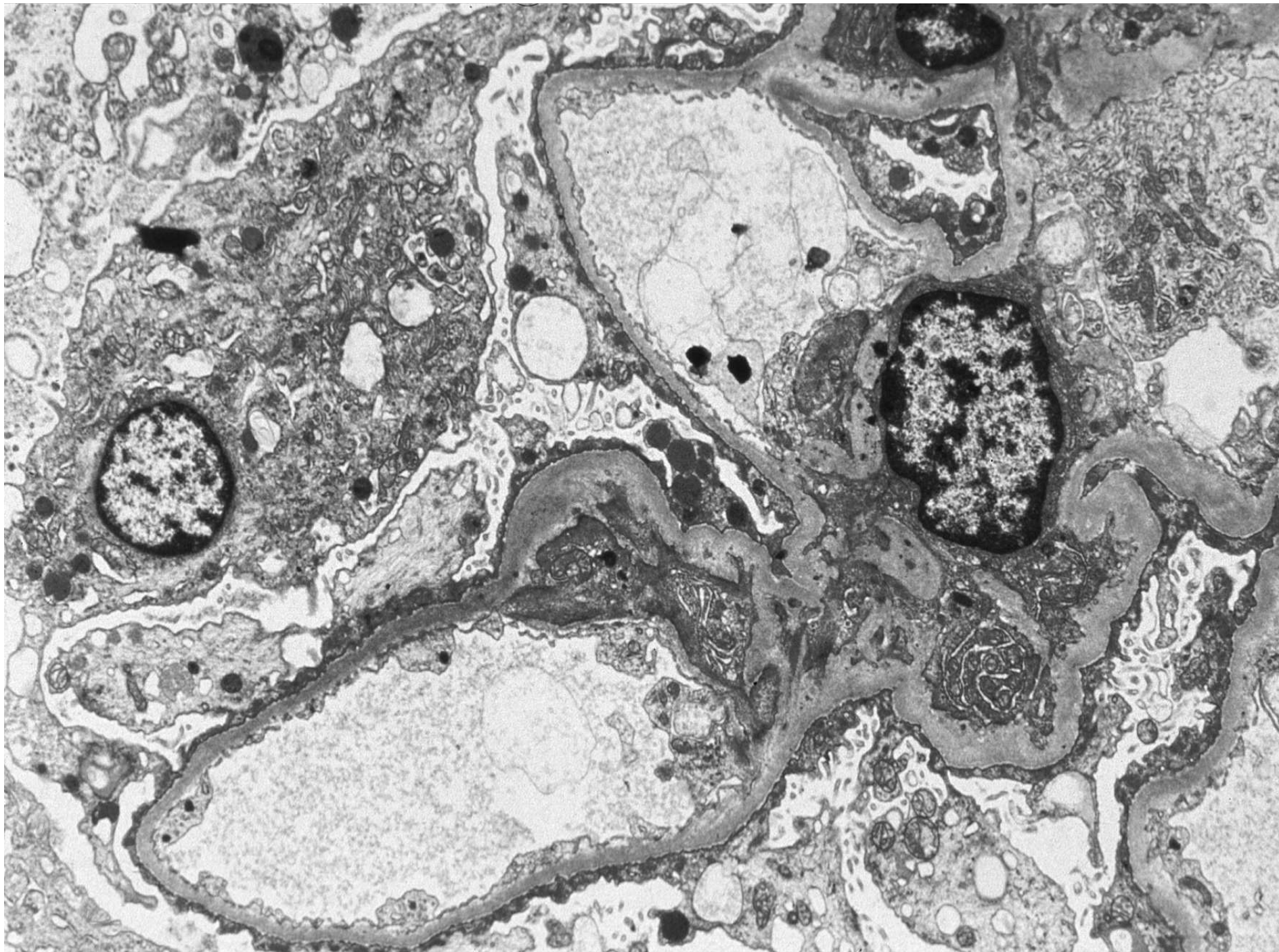


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

M.O.

**ALTERAZIONI DELLA MEMBRANA BASALE
GLOMERULARE : “spikes “ e ispessimenti più o
meno accentuati secondo lo stadio di lesione**

I.M.F.

**DEPOSITI DIFFUSI GRANULARI SOTTO-
EPITELIALI DI IgG E C3**

M.E.

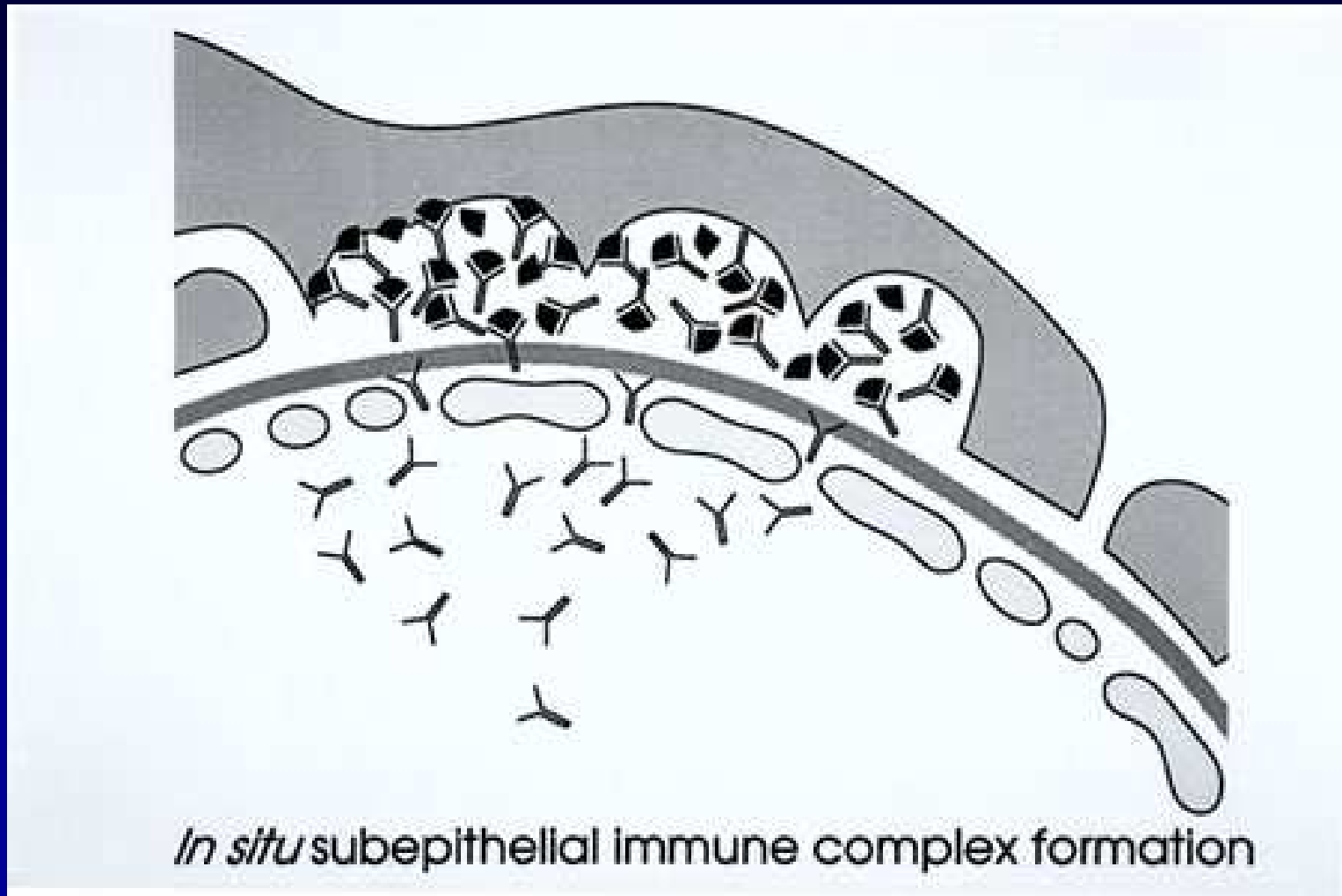
DEPOSITI SOTTOEPITELIALI

SPIKES

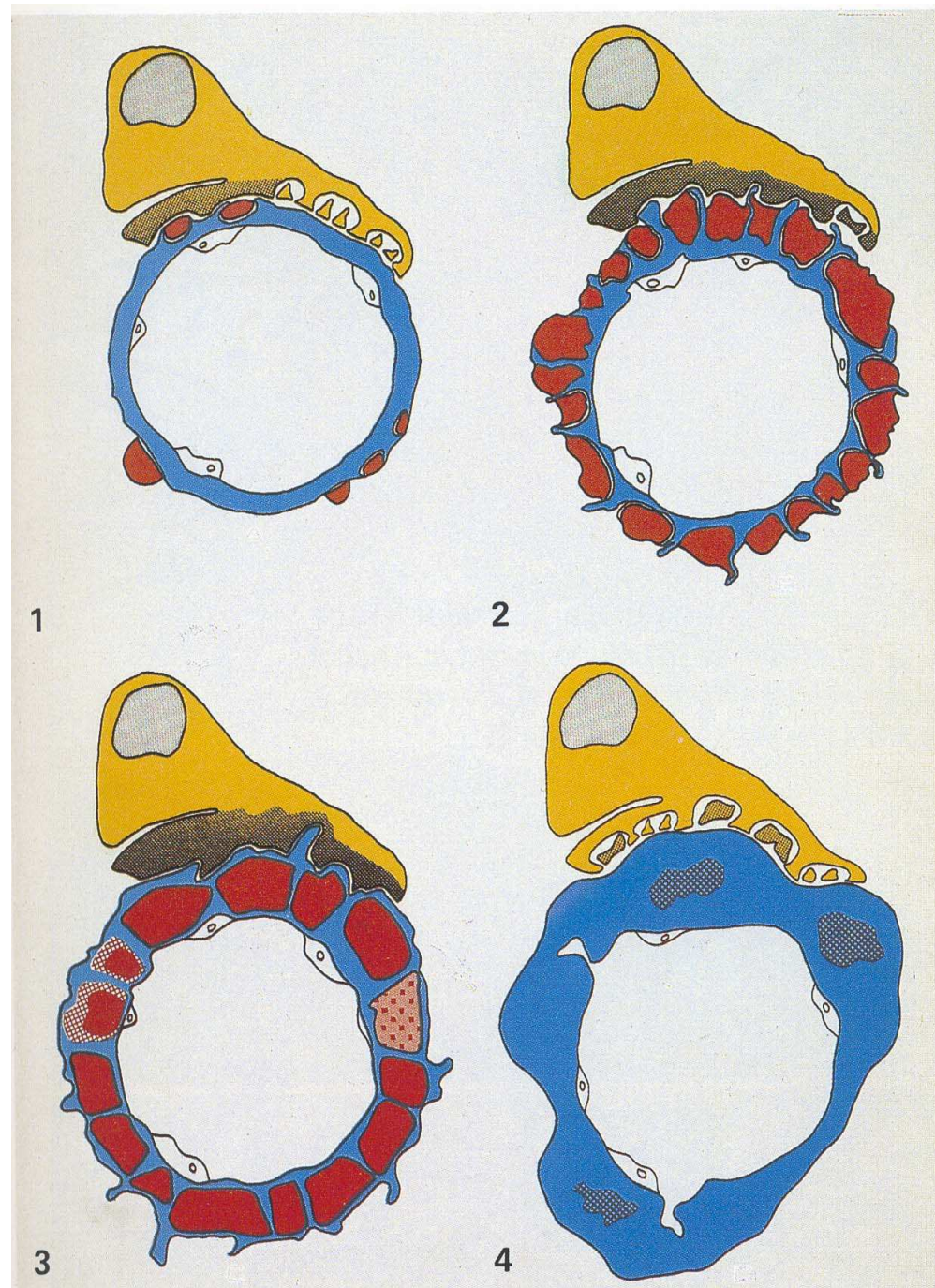
ISPESSIMENTO MEMBRANA BASALE

LA MALATTIA EVOLVE IN 4 STADI

PATOGENESI IMMUNOLOGICA DELLE GN.NEFRITI FORMAZIONE IN SITU DEGLI IMC

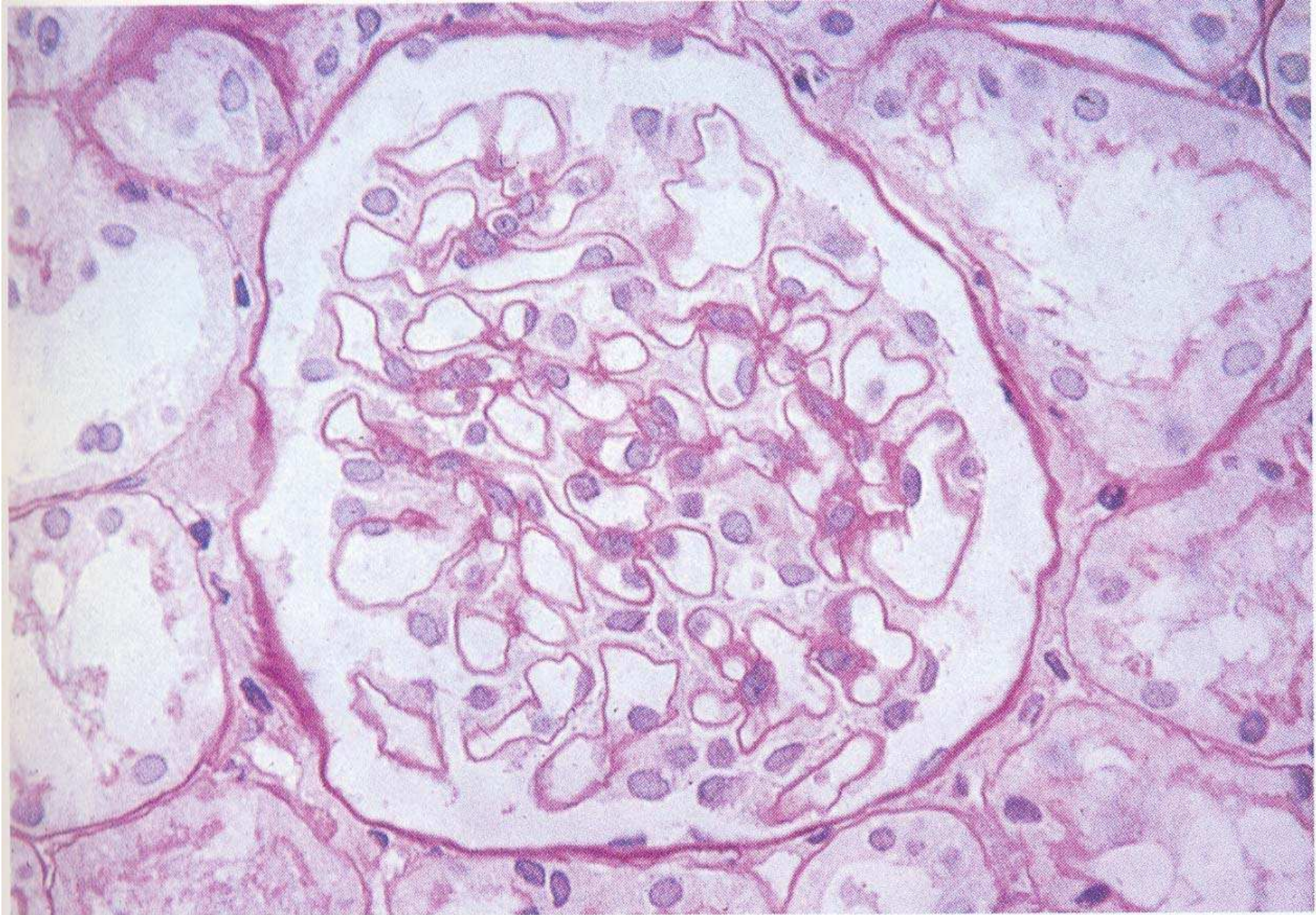


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



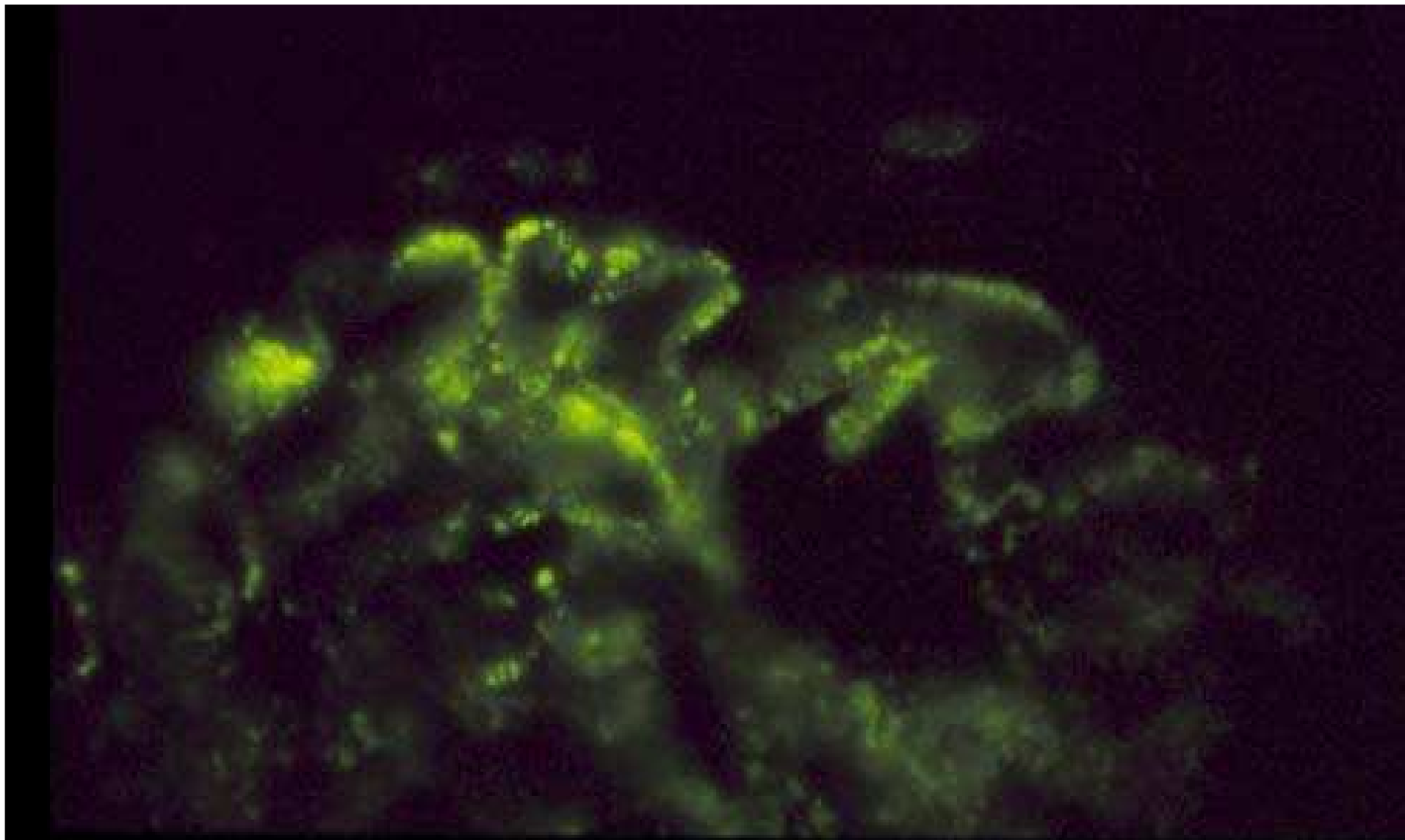
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



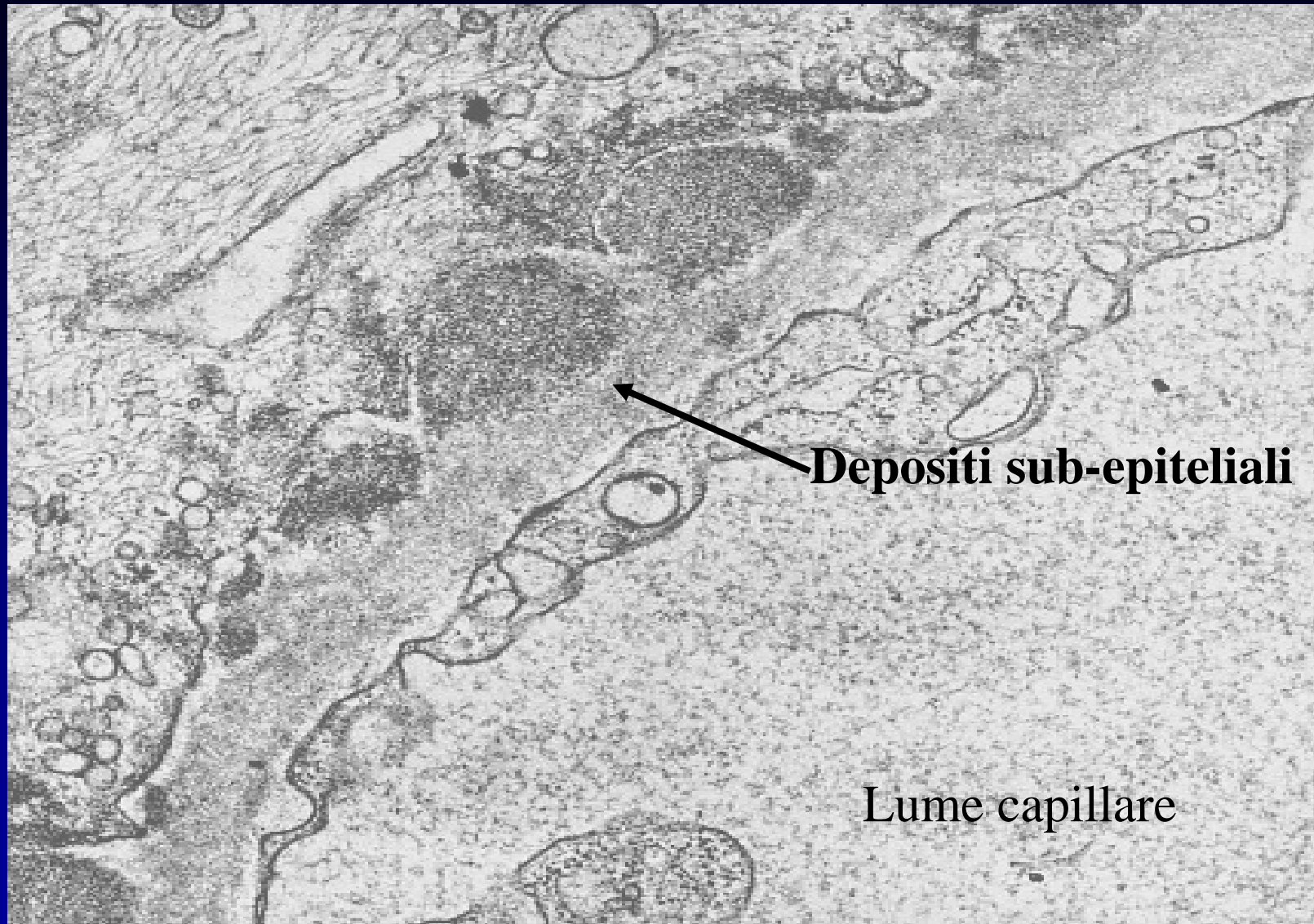
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

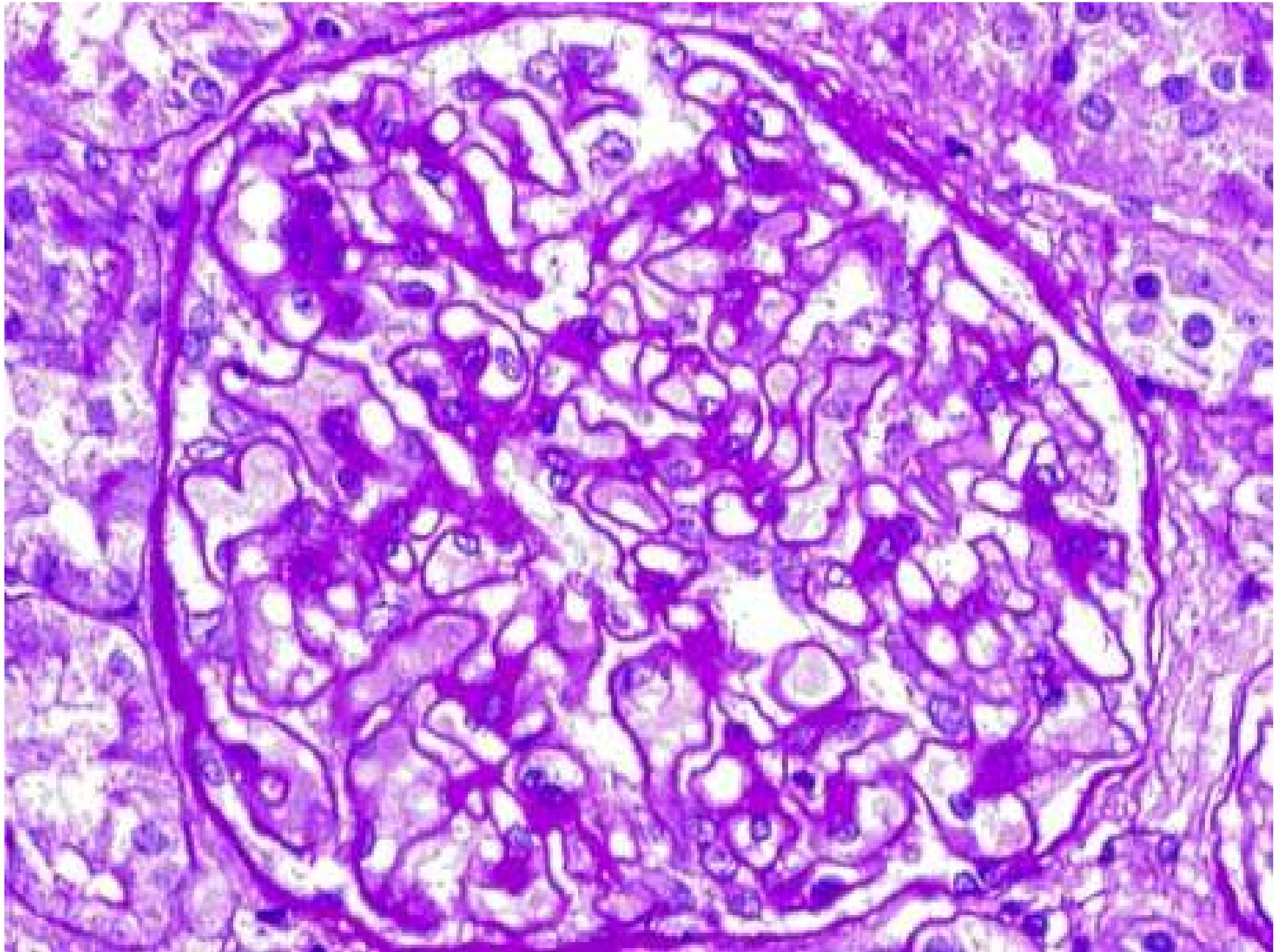


IgG

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

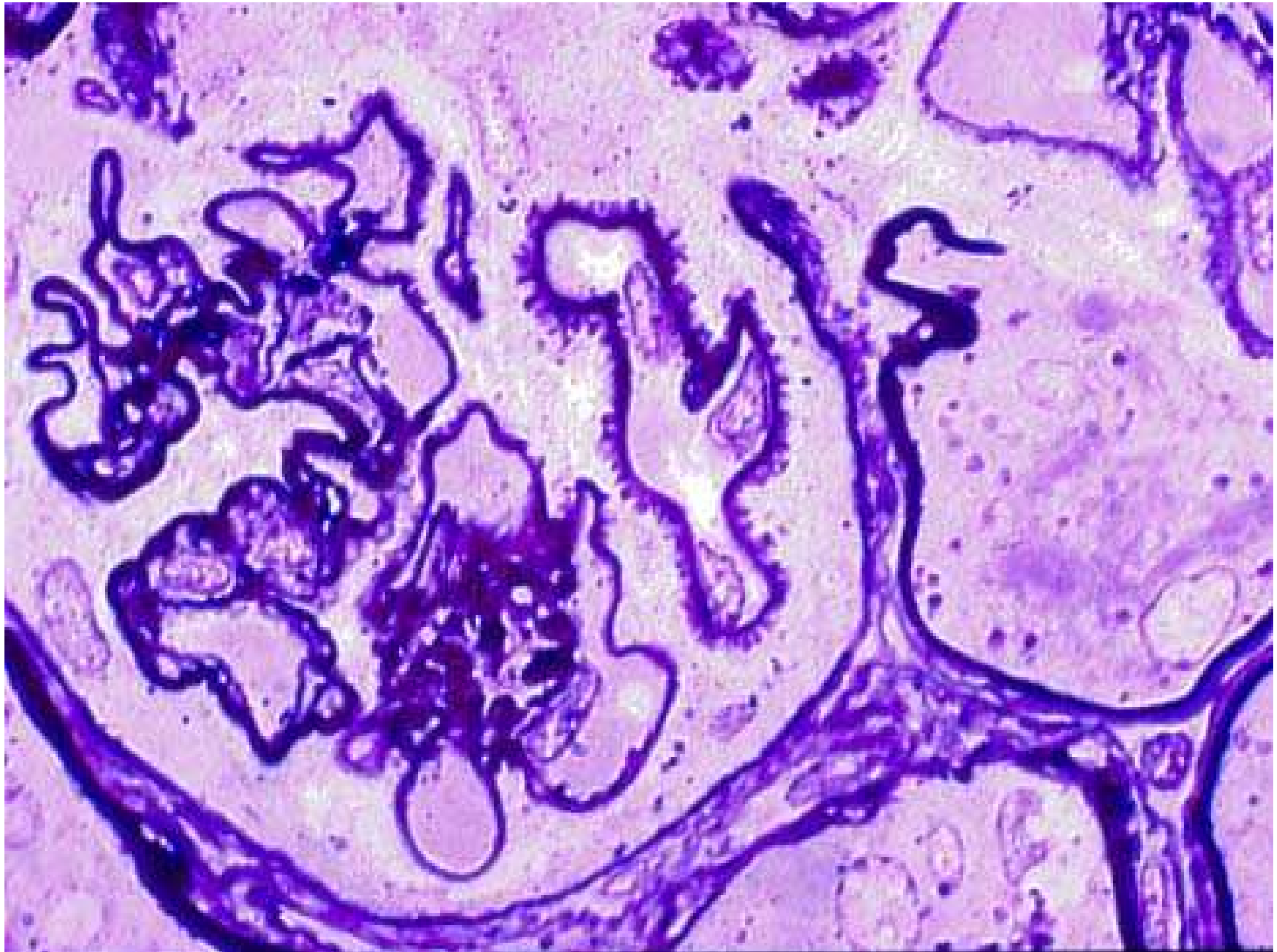


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



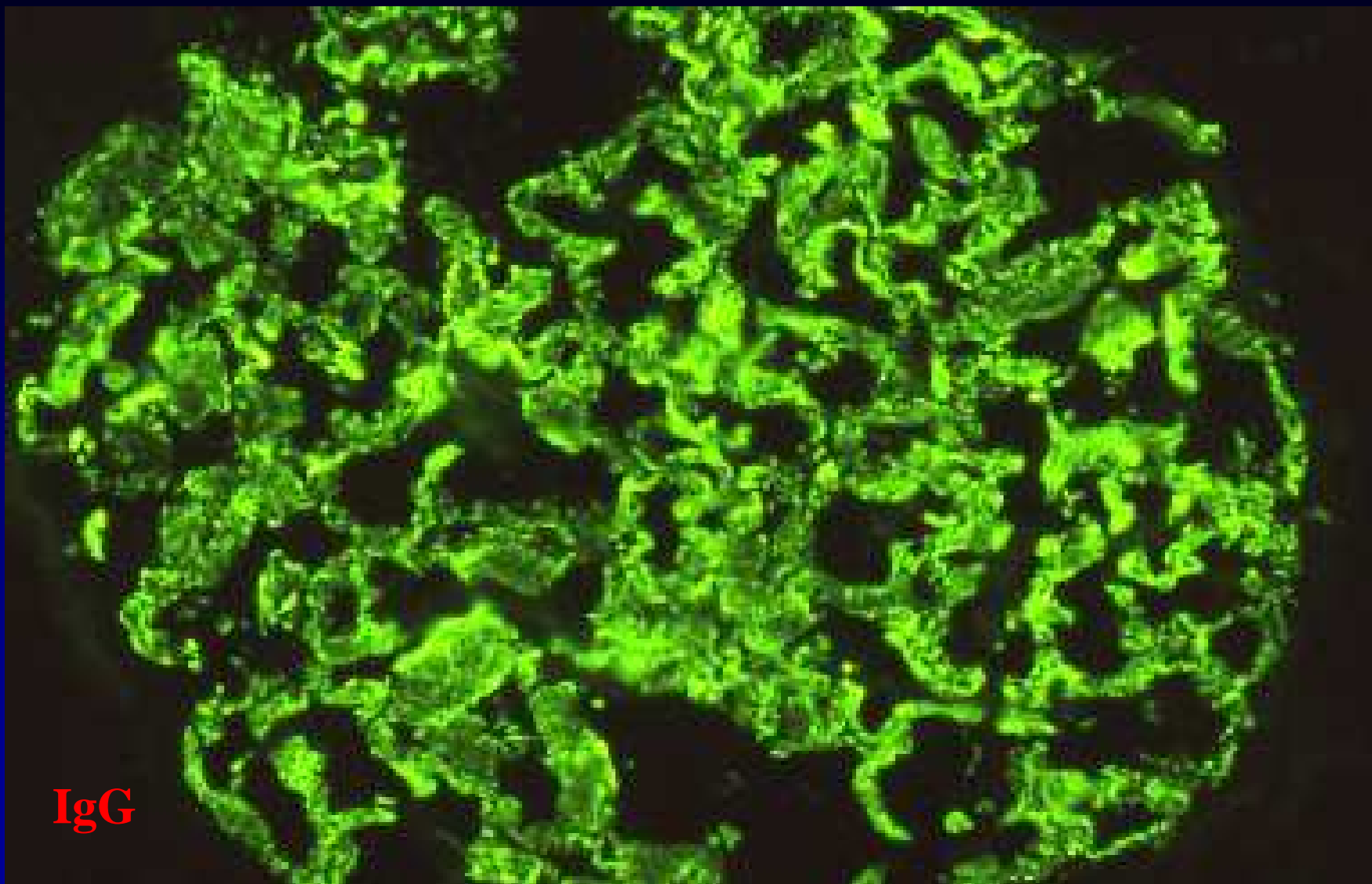
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



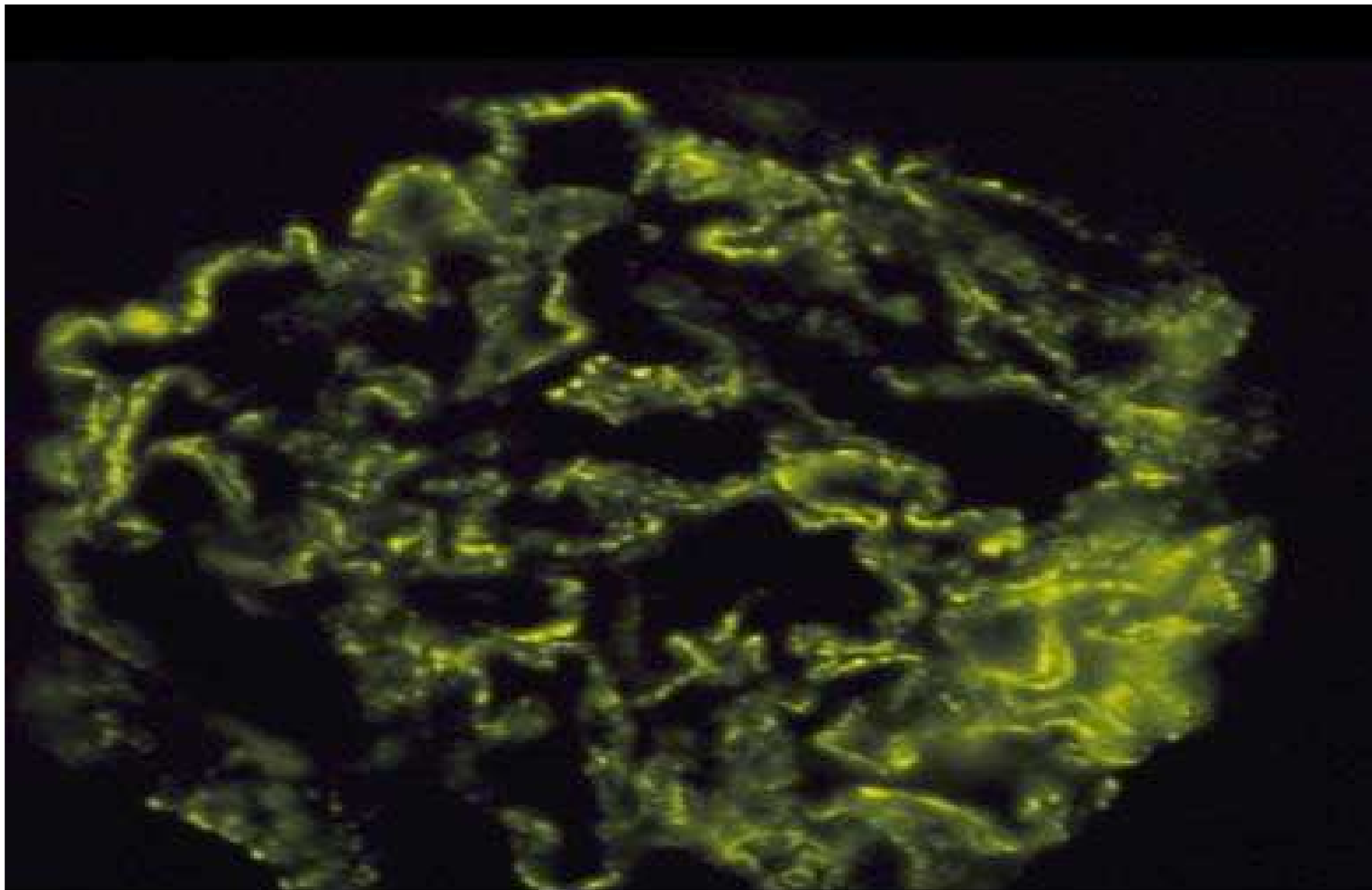
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

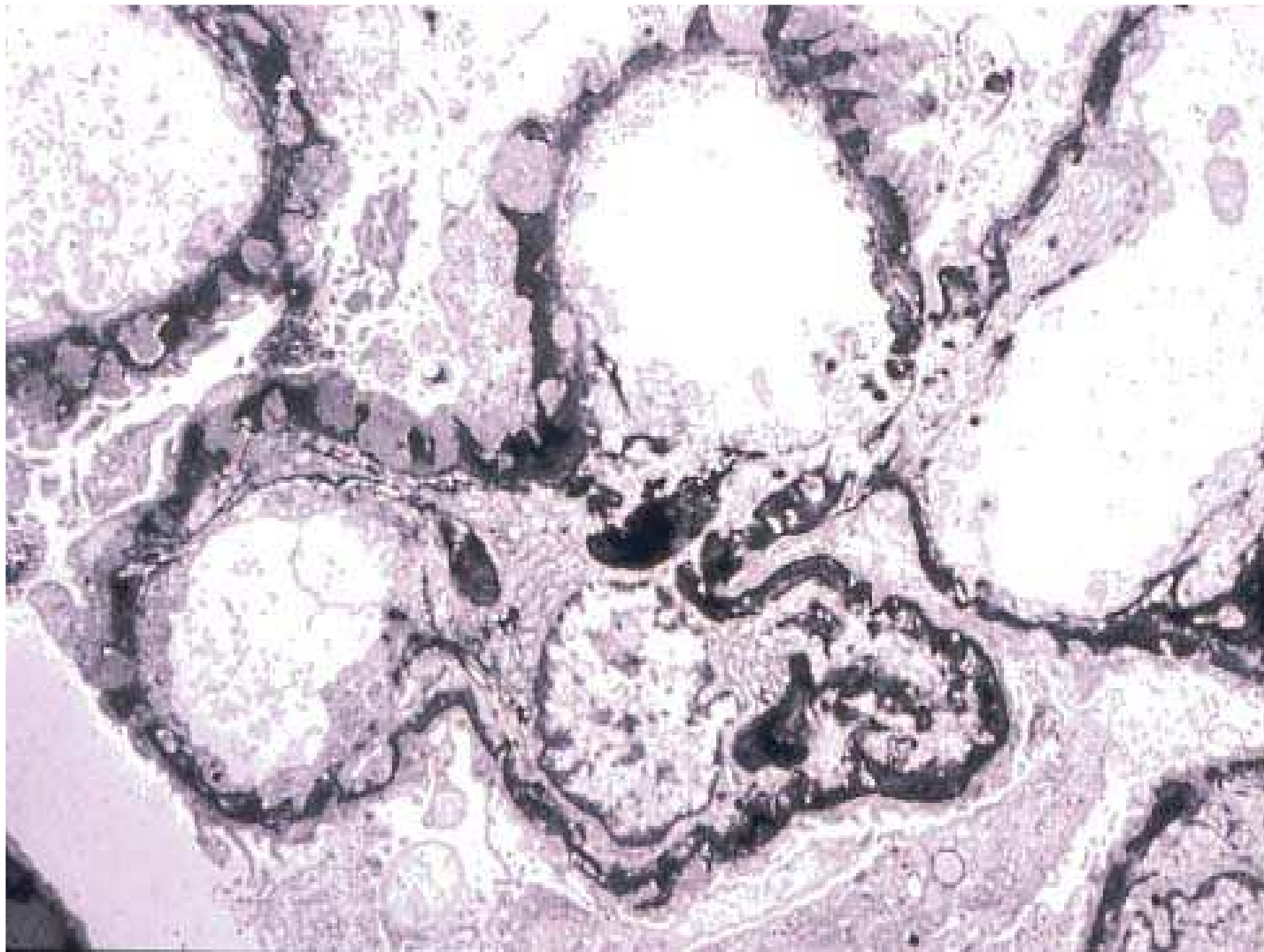
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



C₃

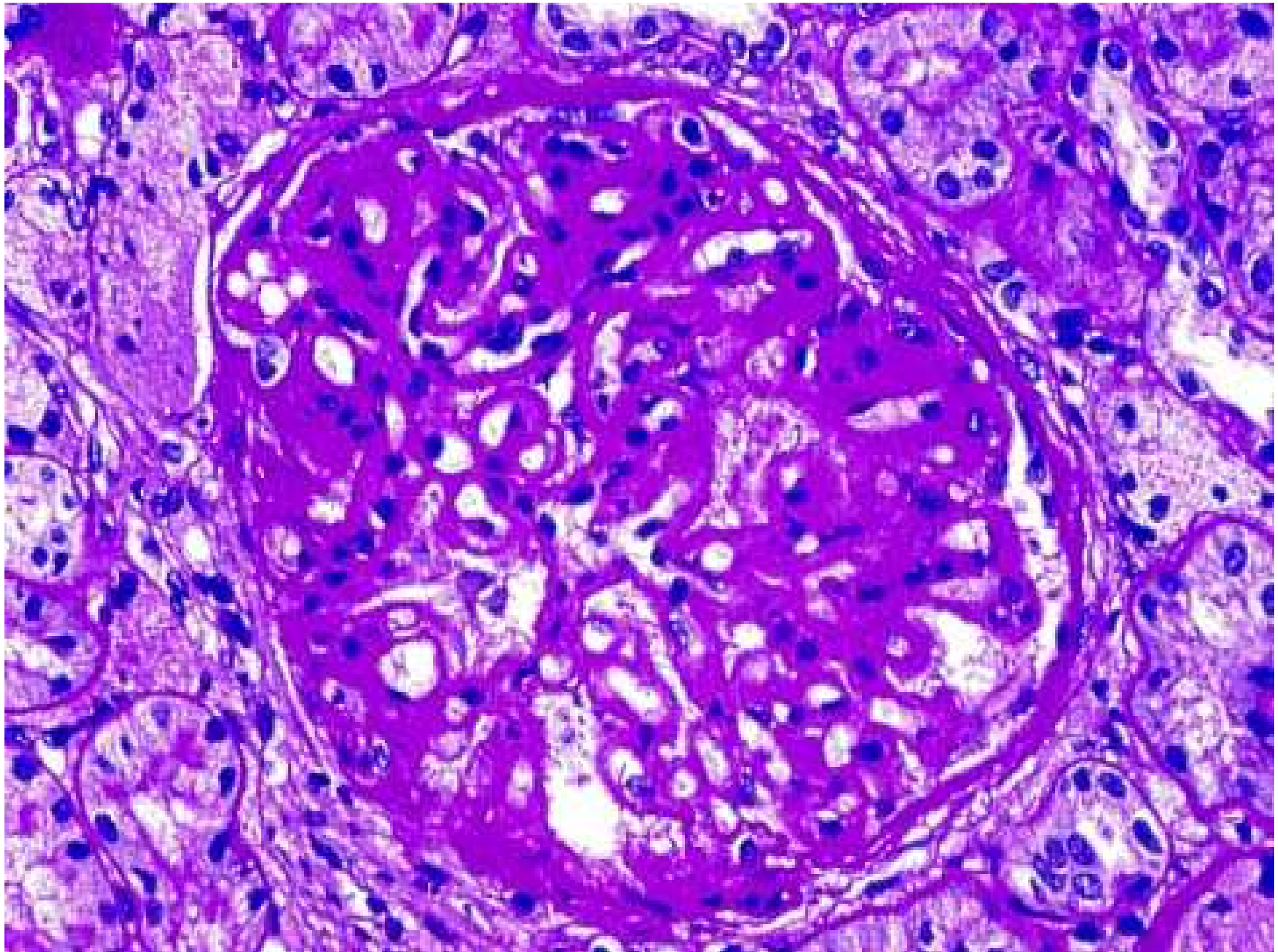
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



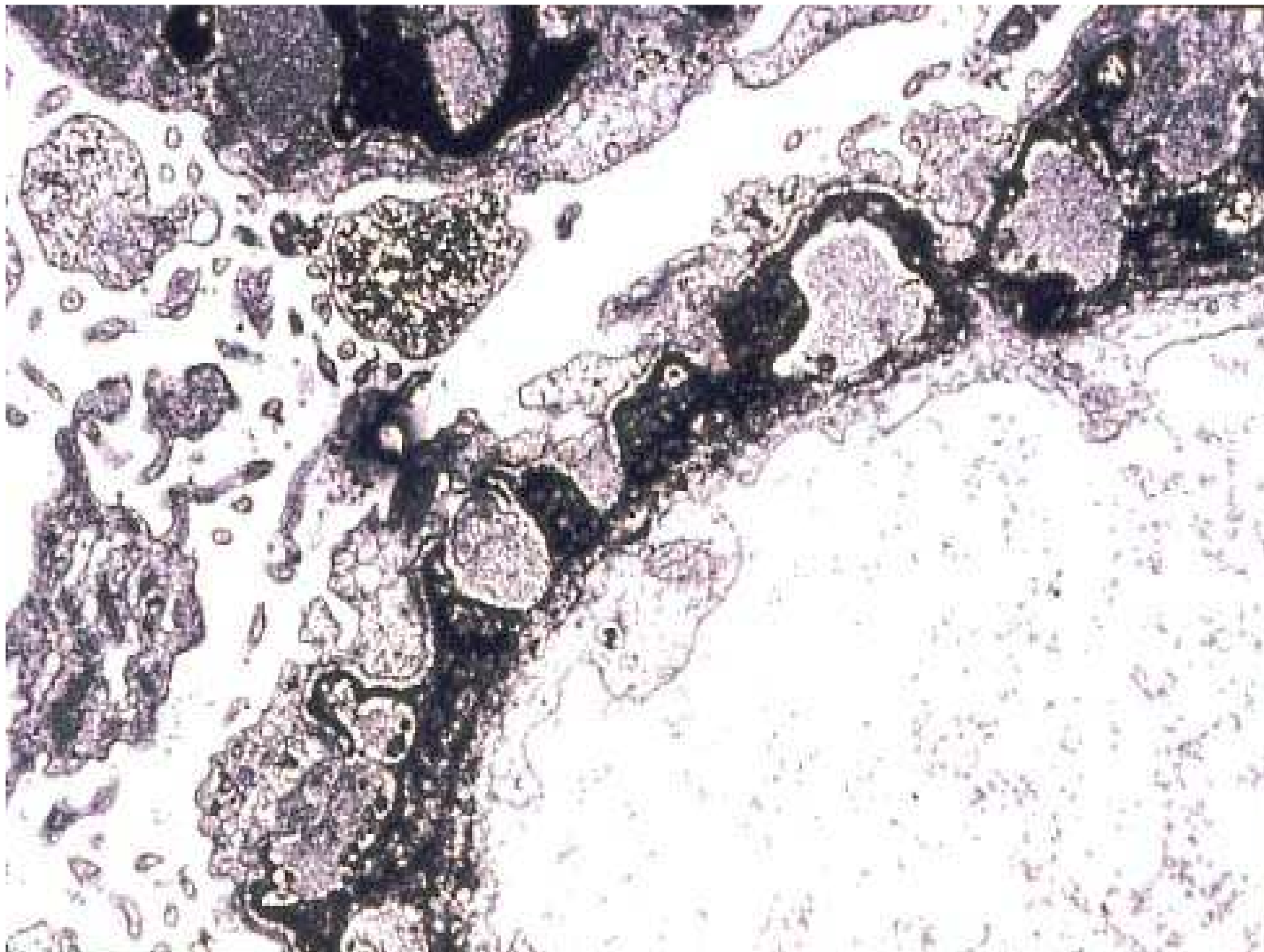
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



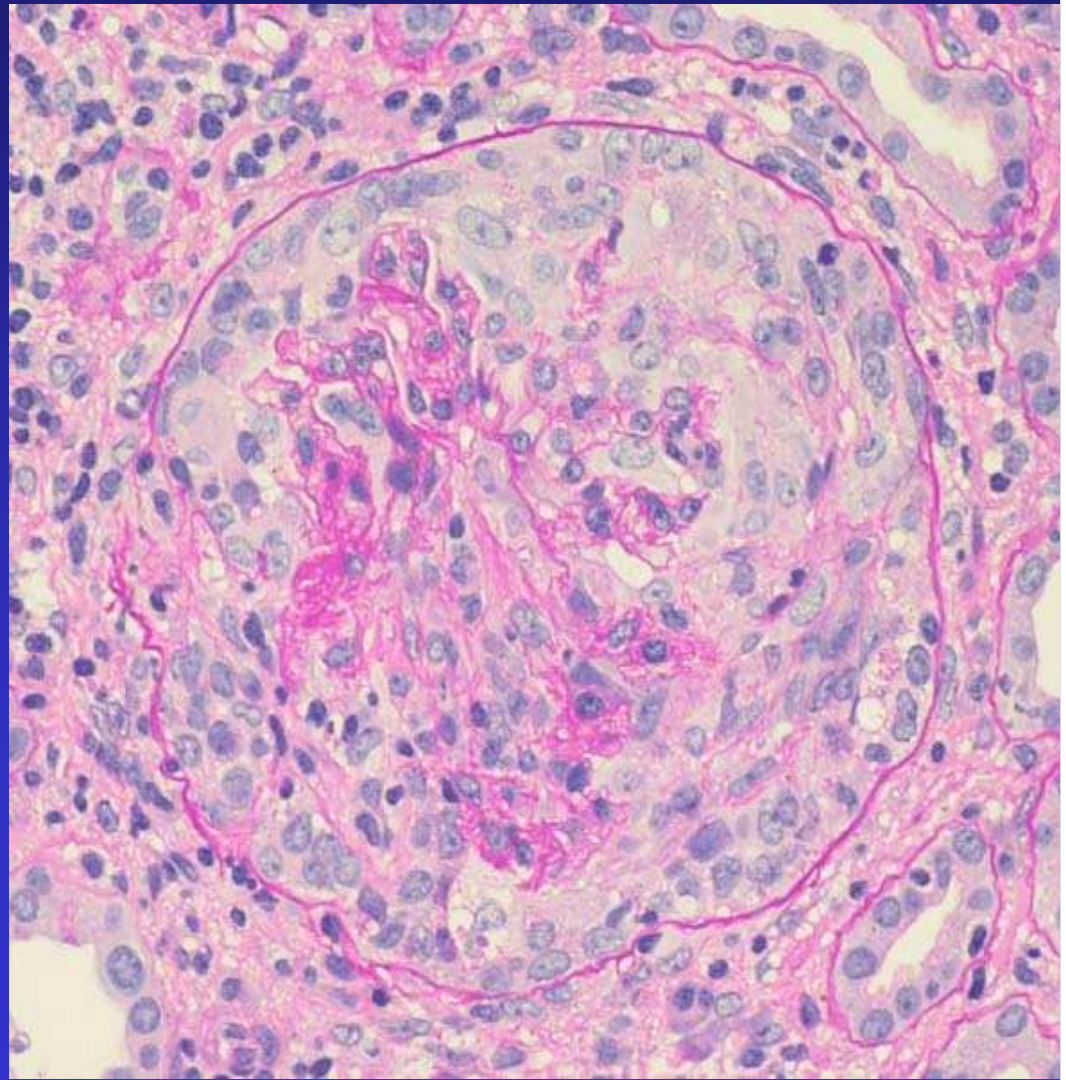
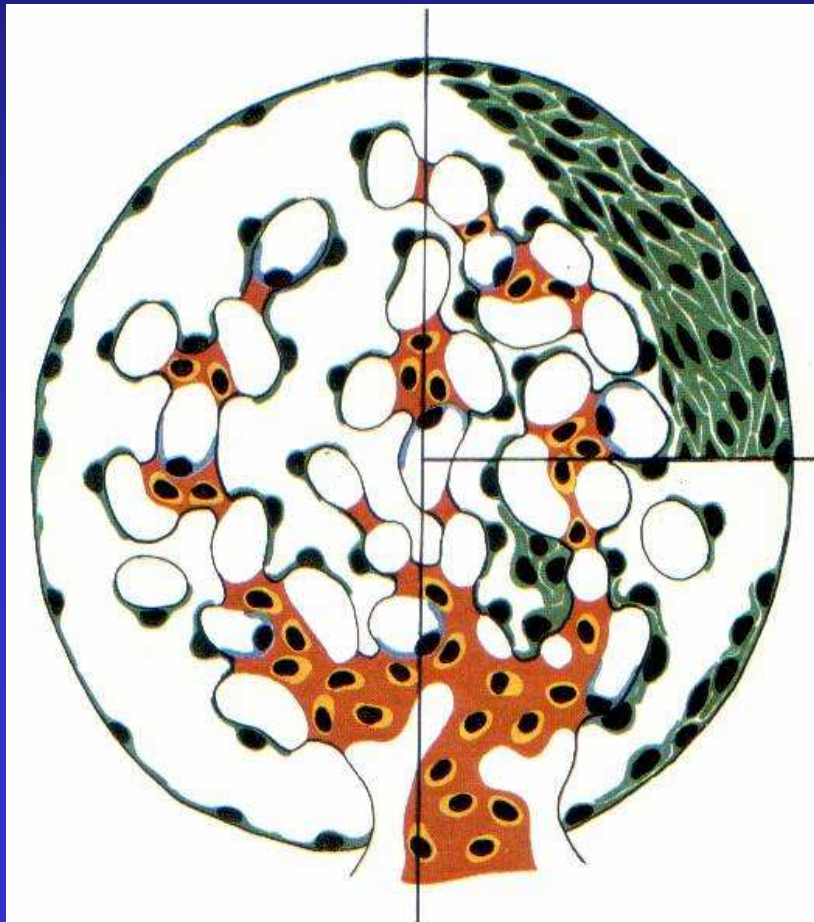
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

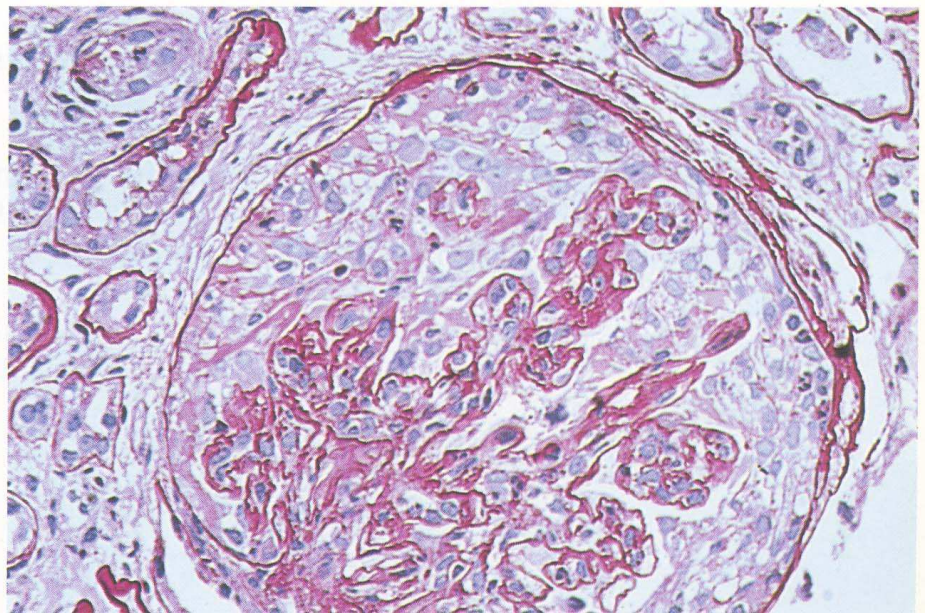
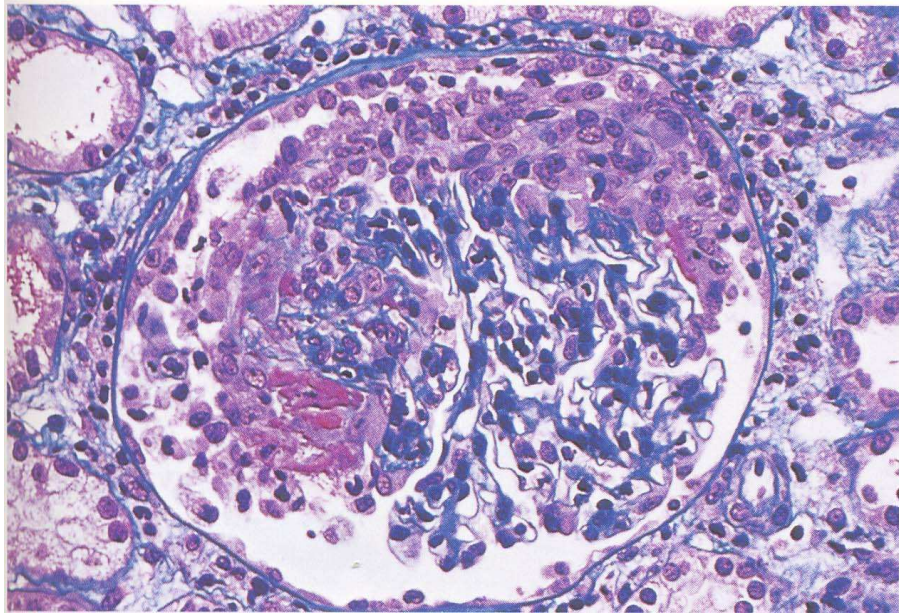


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GNF EXTRACAPILLARE

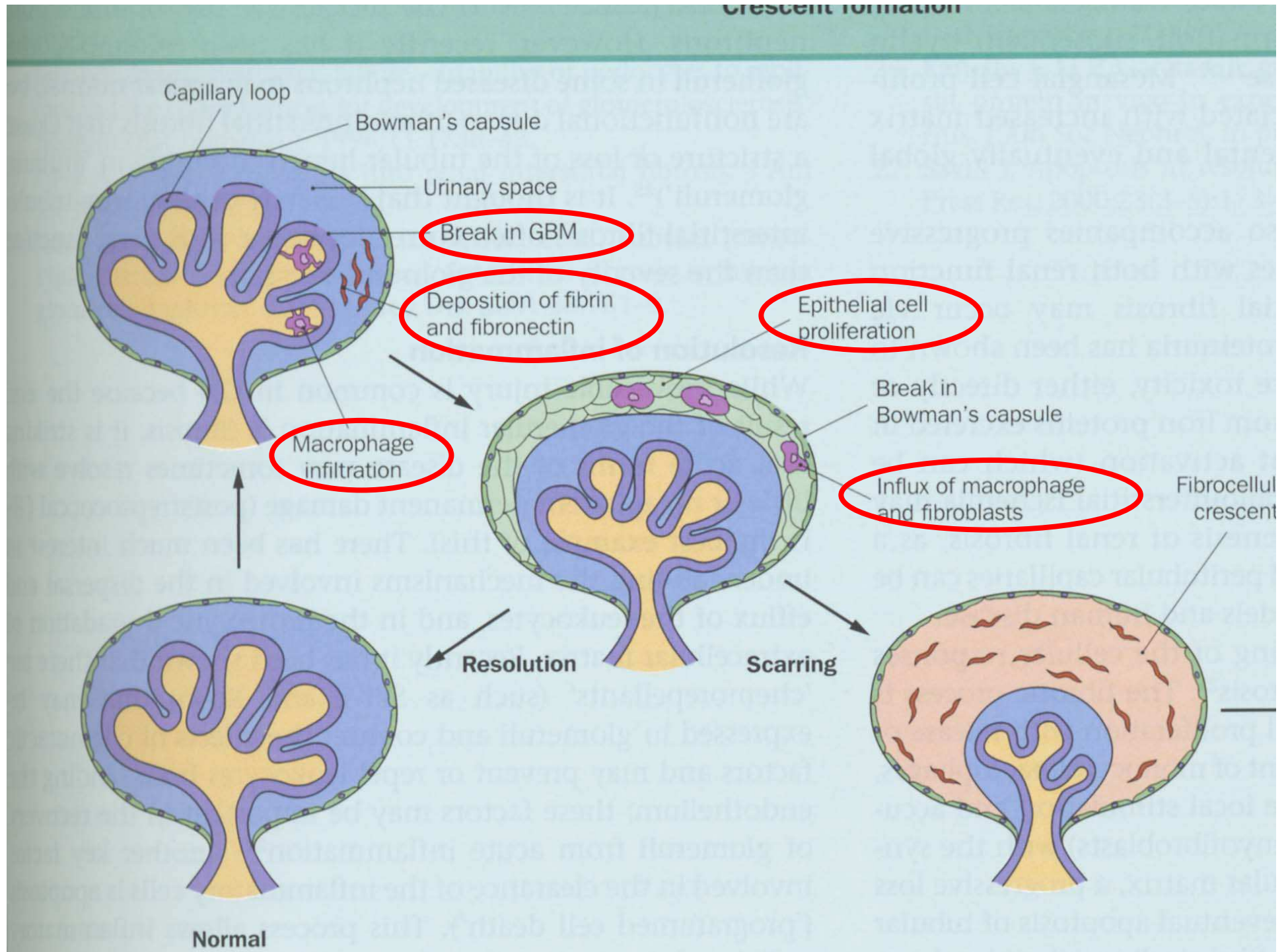


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

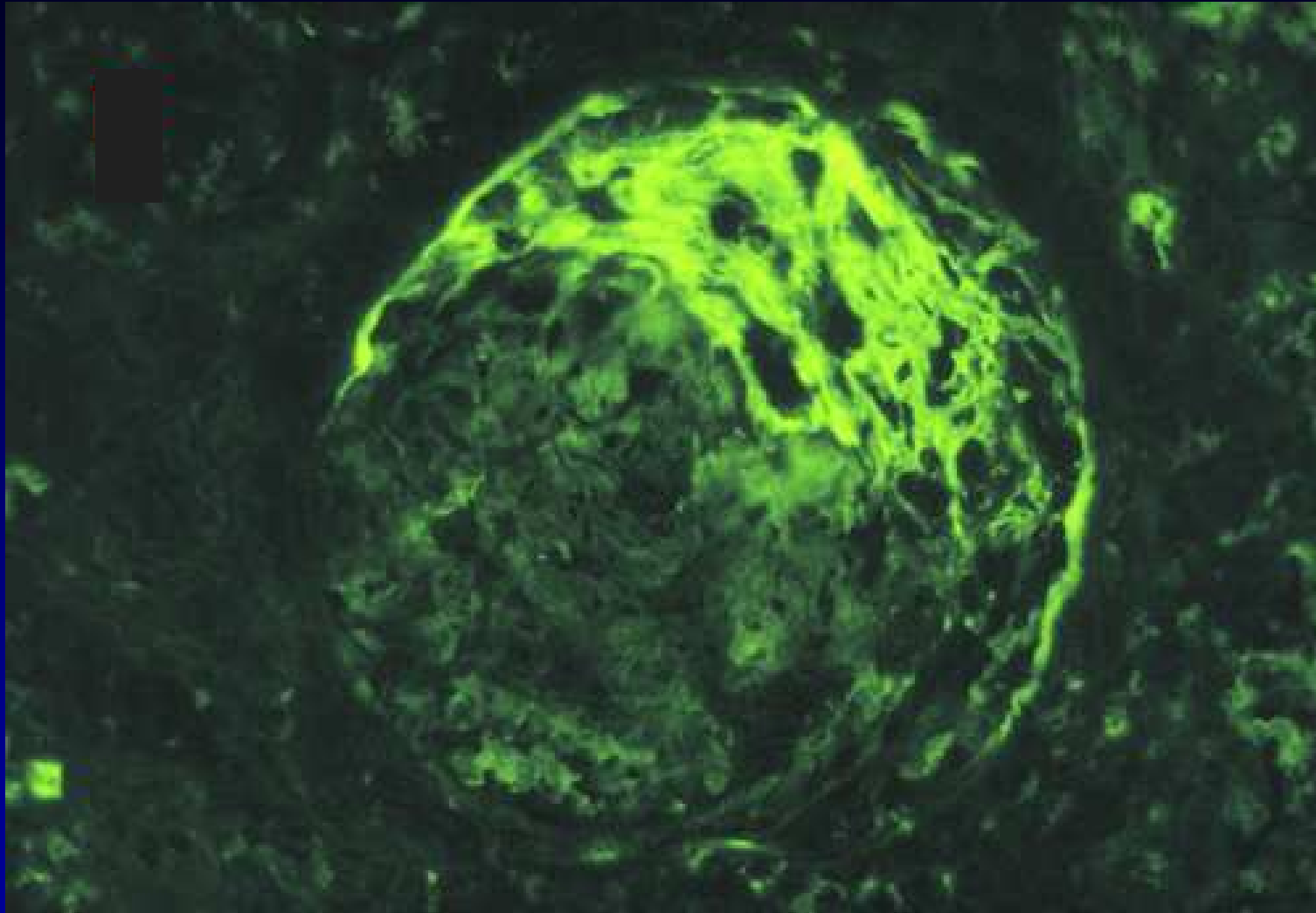


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Crescent formation



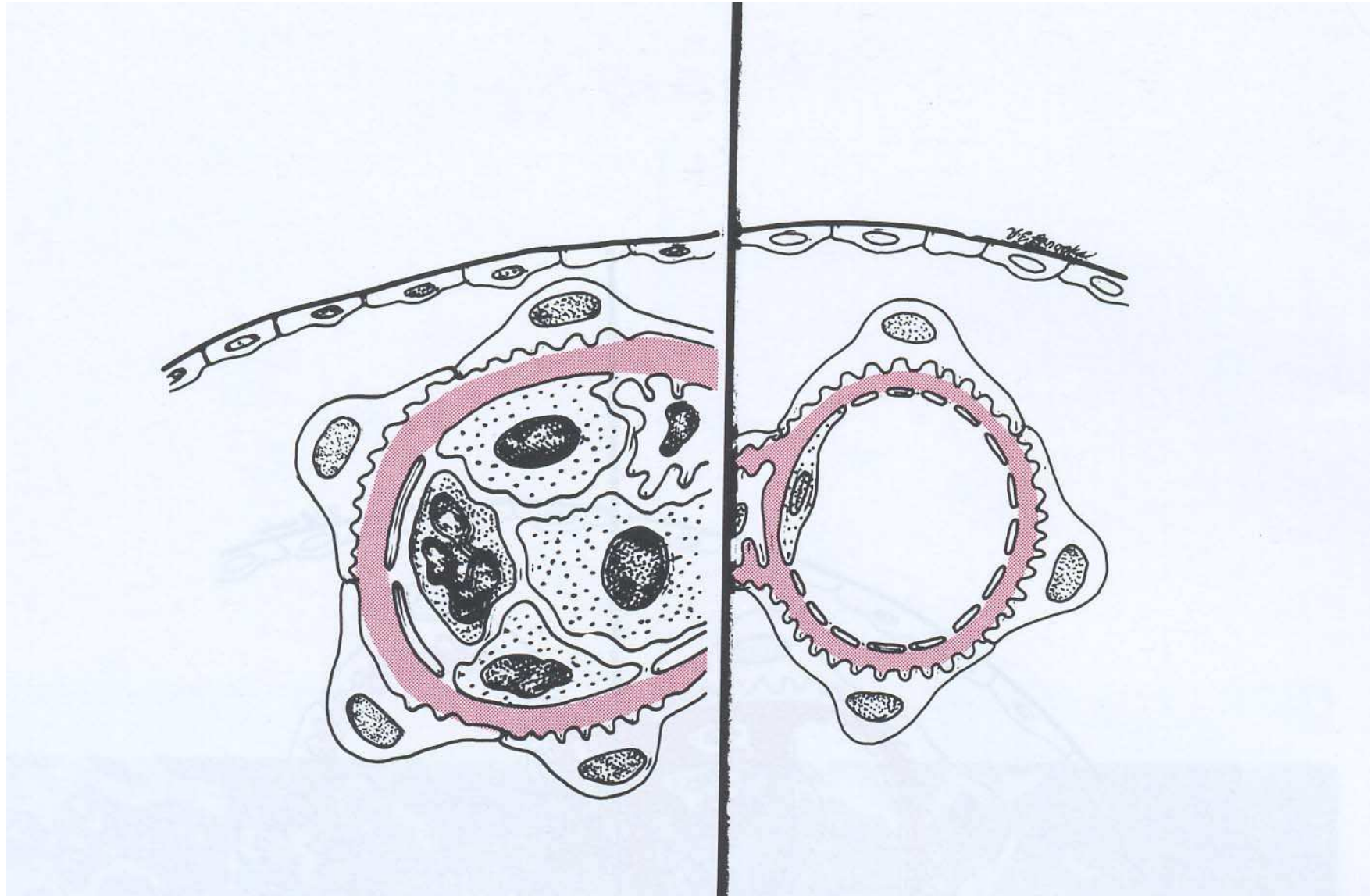
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



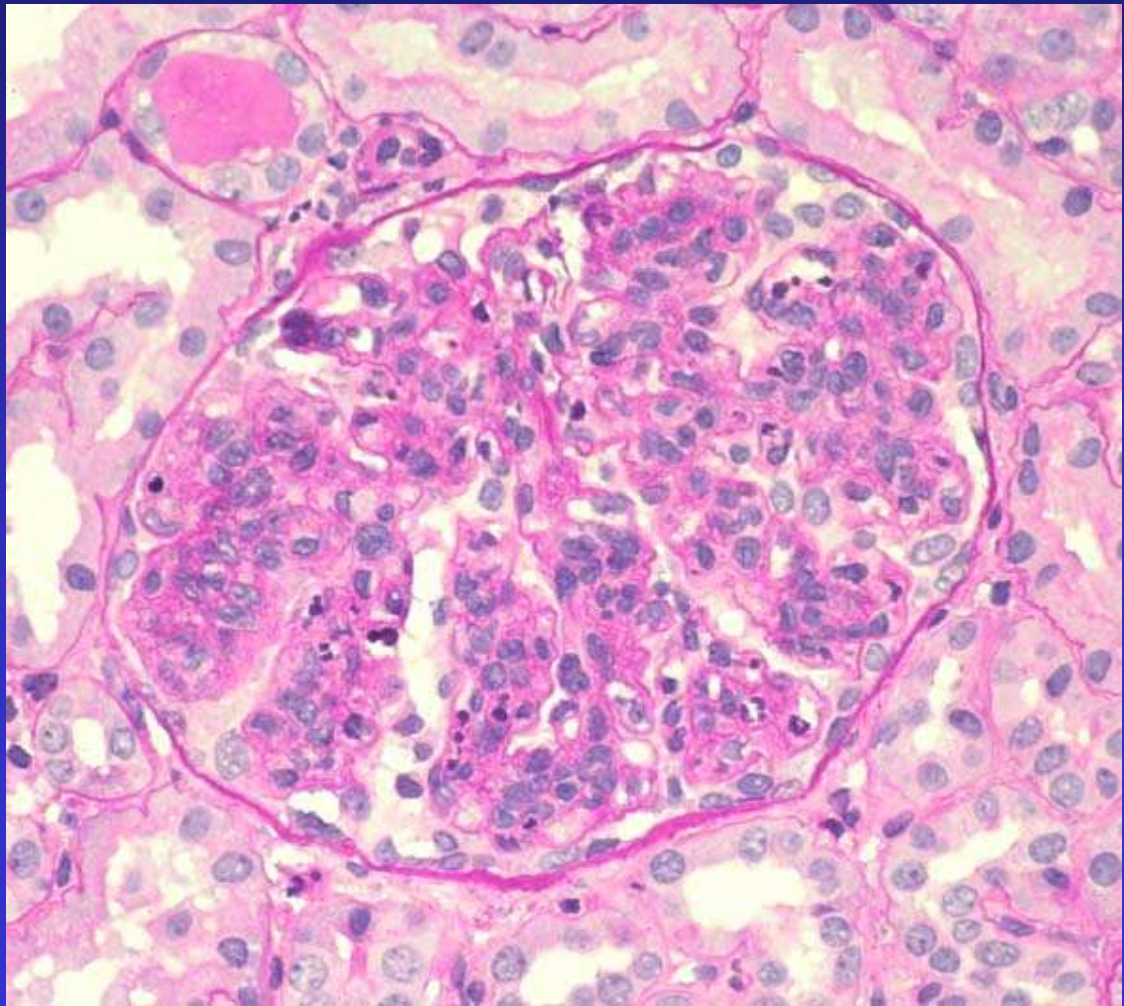
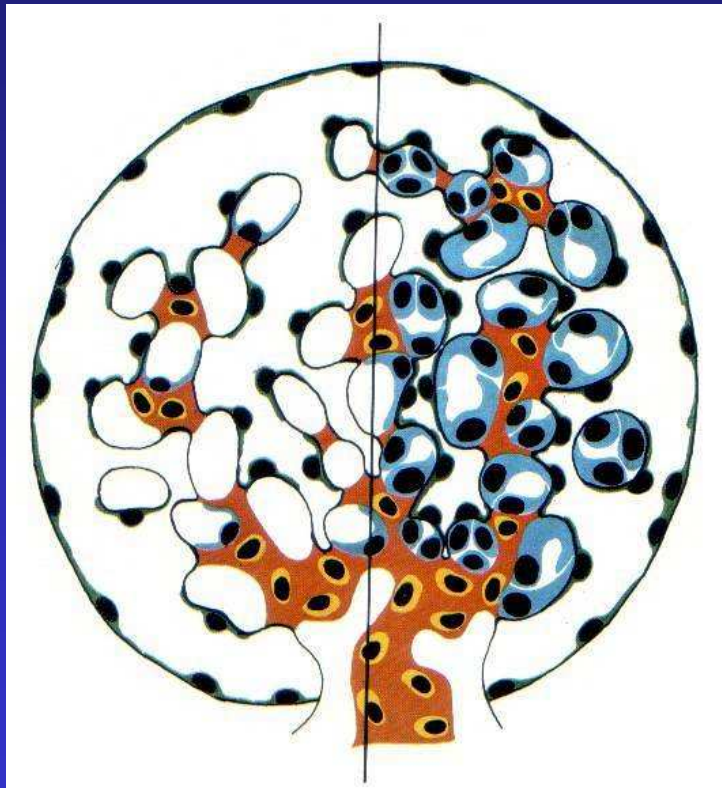
Antisiero antifibrinogeno

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

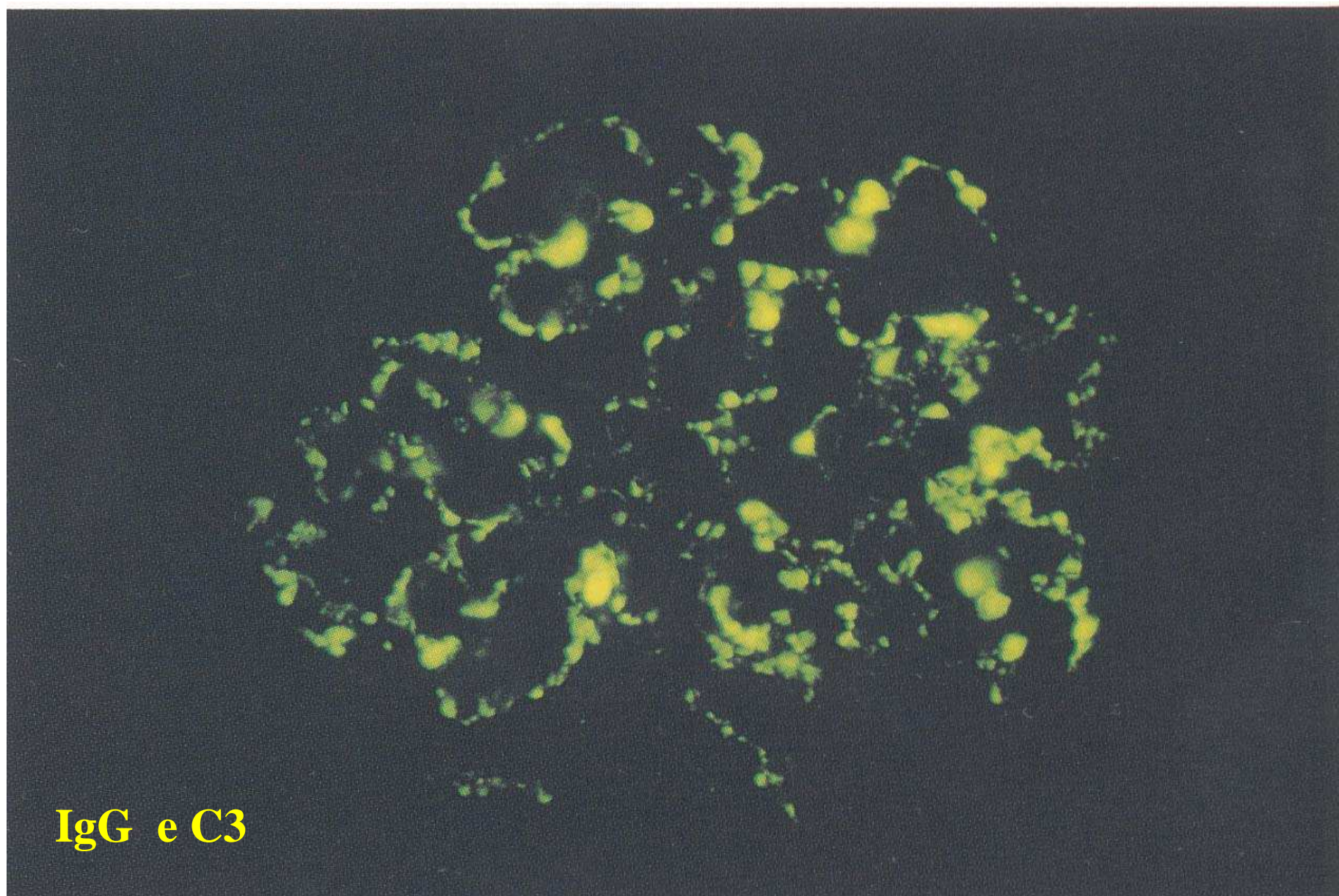
GLOMERULONEFRITE PROLIFERATIVA ENDOCAPILLARE



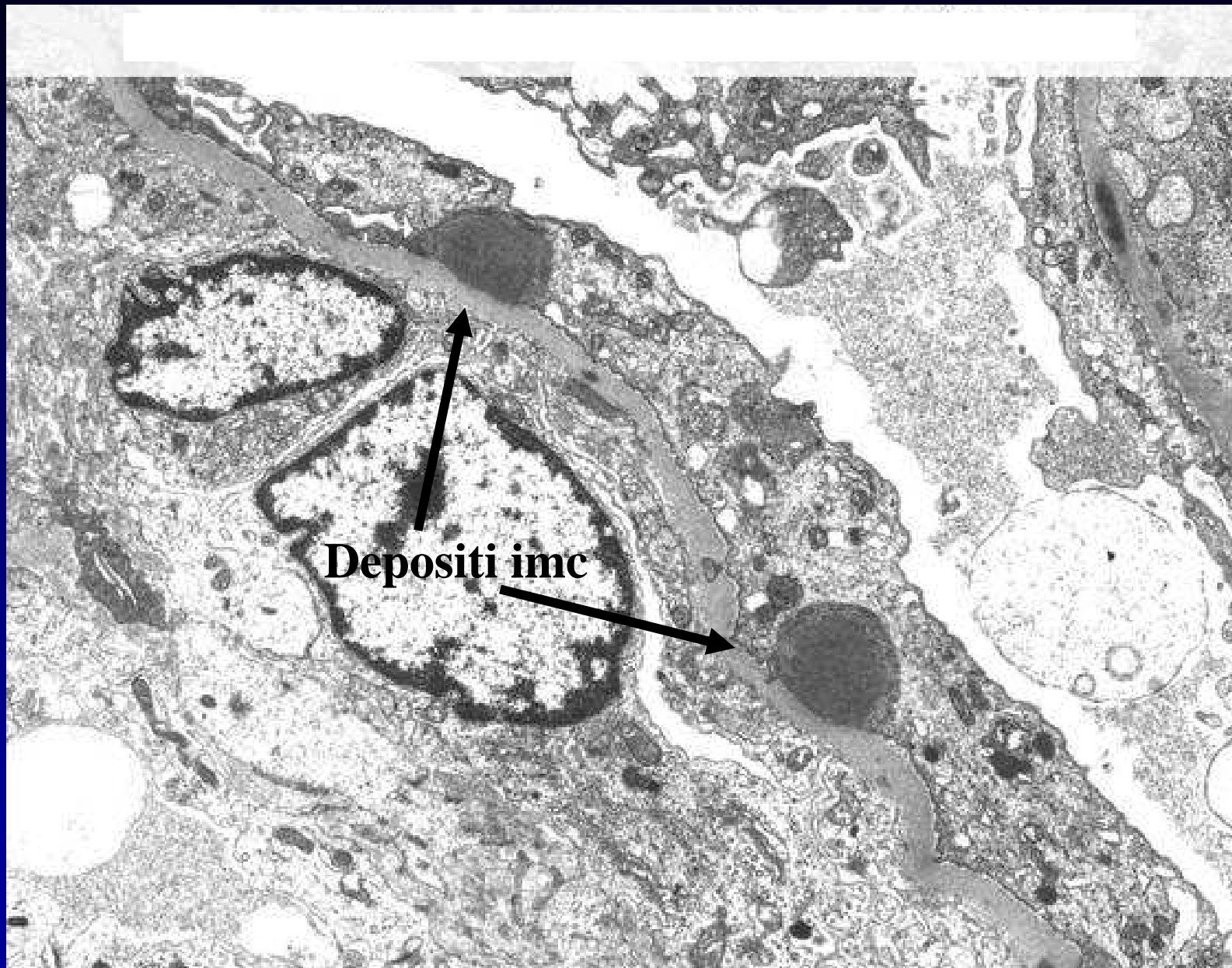
GNF ENDOCAPILLARE



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



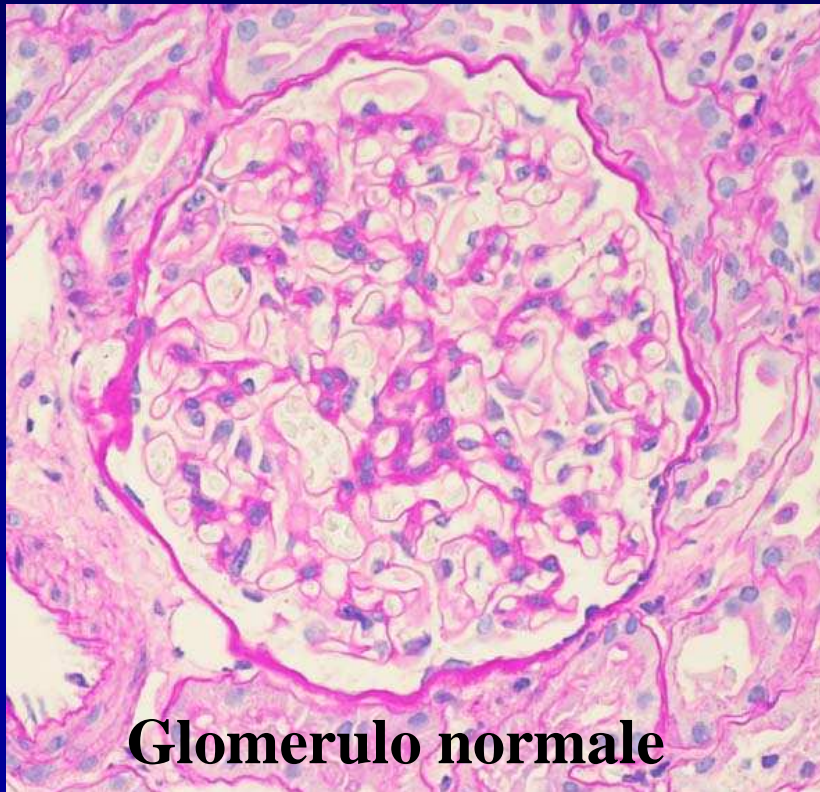
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



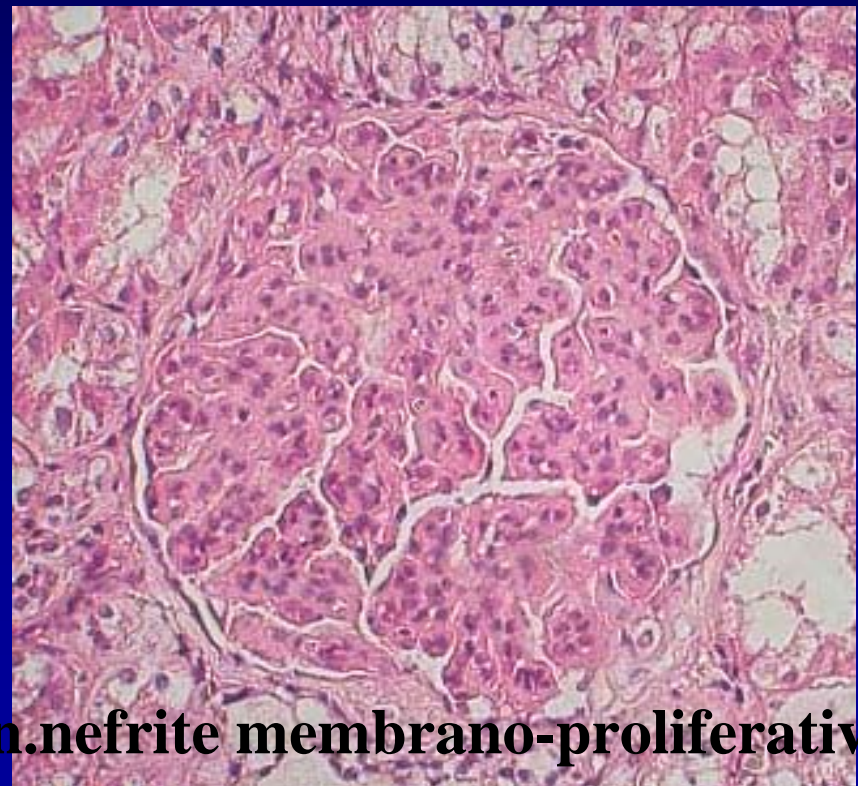
GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

E' una forma di g.nefrite caratterizzata , alla MO , da :

- Aumento di matrice e cellule mesangiali
- Ispessimento delle pareti capillari con aspetti a"doppio contorno"



Glomerulo normale



Gn.nefrite membrano-proliferativa

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

**CON LA IMF E LA ME SI DISTINGUONO DUE
TIPI DI GNMP :**

-GNMP TIPO I (a depositi sottoendoteliali)

-GNMP TIPO II (a depositi densi intramembranosi)

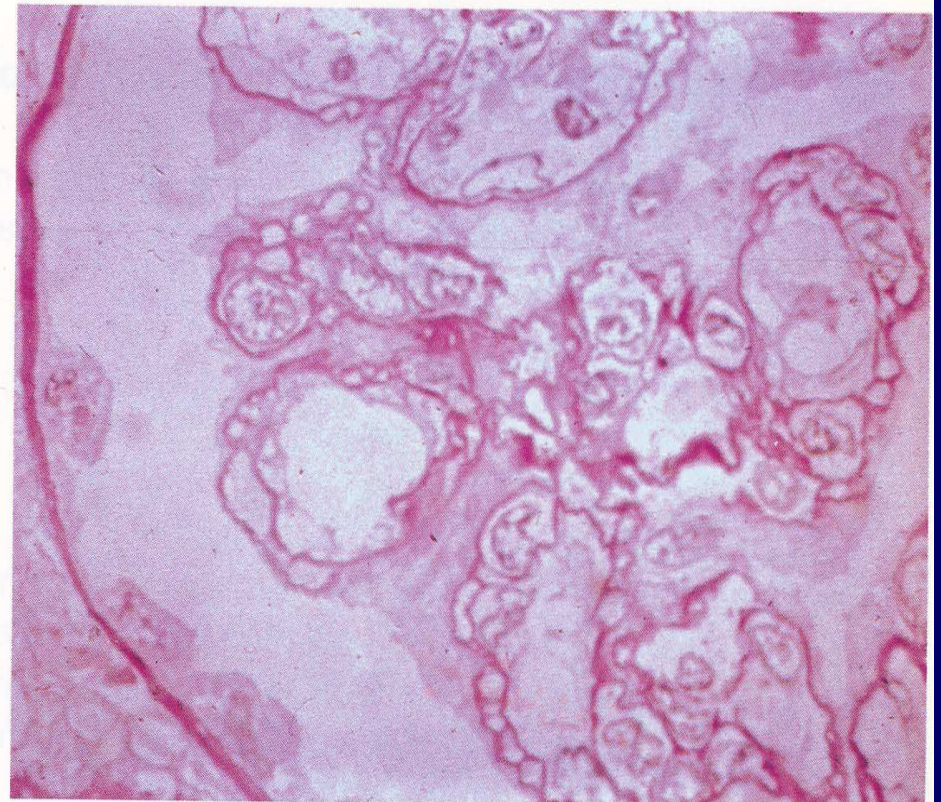
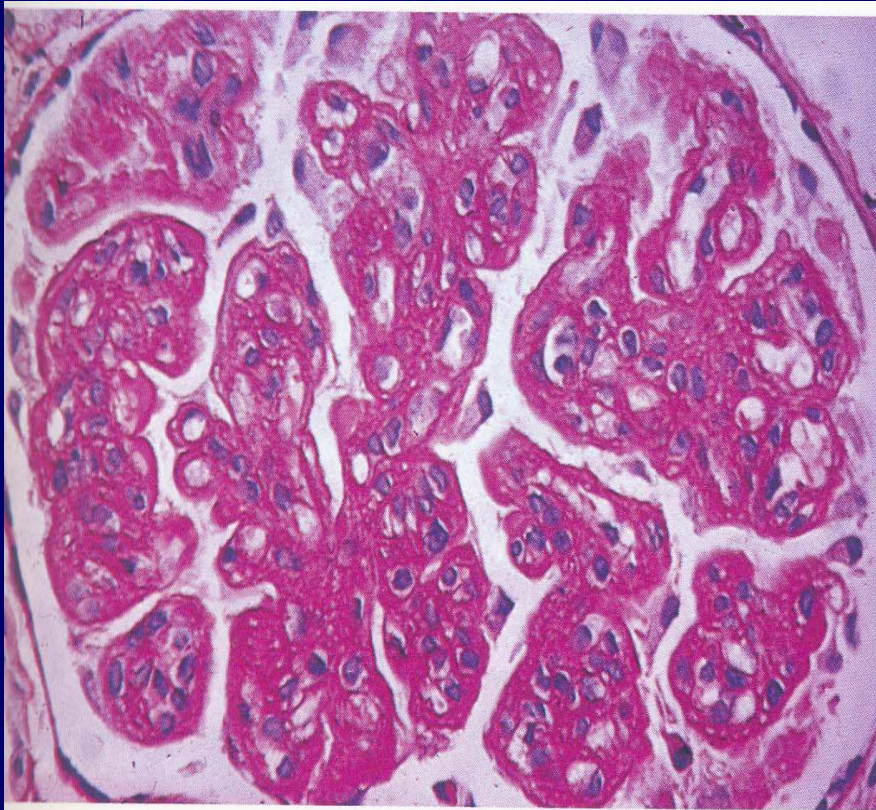
GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO I **(a depositi sottoendoteliali)**

***E' UNA MALATTIA DA IMC CON ATTIVAZIONE DELLA VIA CLASSICA DEL COMPLEMENTO**

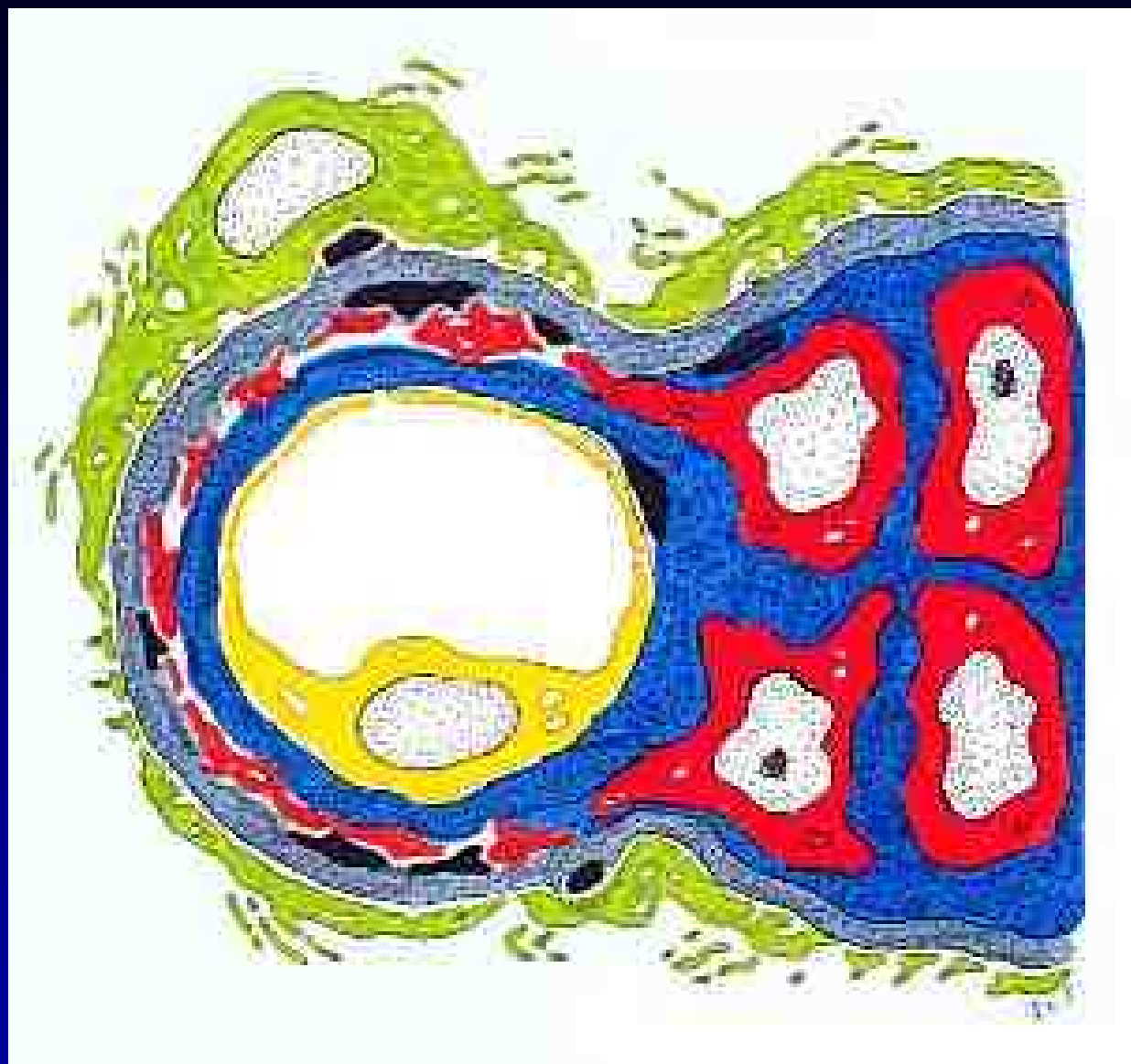
***IMF=DEPOSITI SOTTOENDOTELIALI DI IgG. IgM, C3, C4**

***ME=DEPOSITI MESANGIALI E SOTTOENDOTELIALI
DOPPI CONTORNI DELLE MEMBRANE BASALI**

GNMP tipo I



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



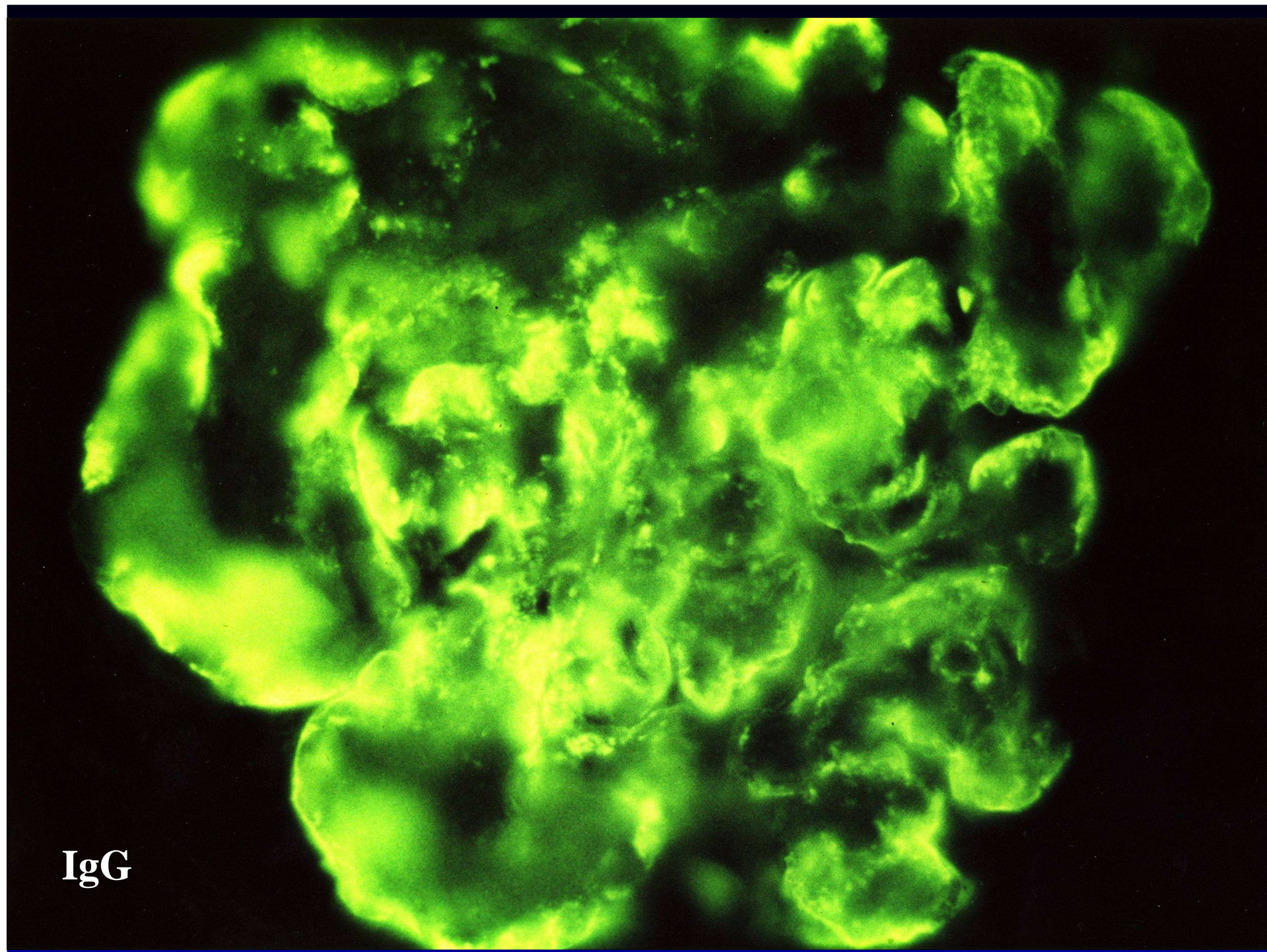
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



IgG

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

IgM



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

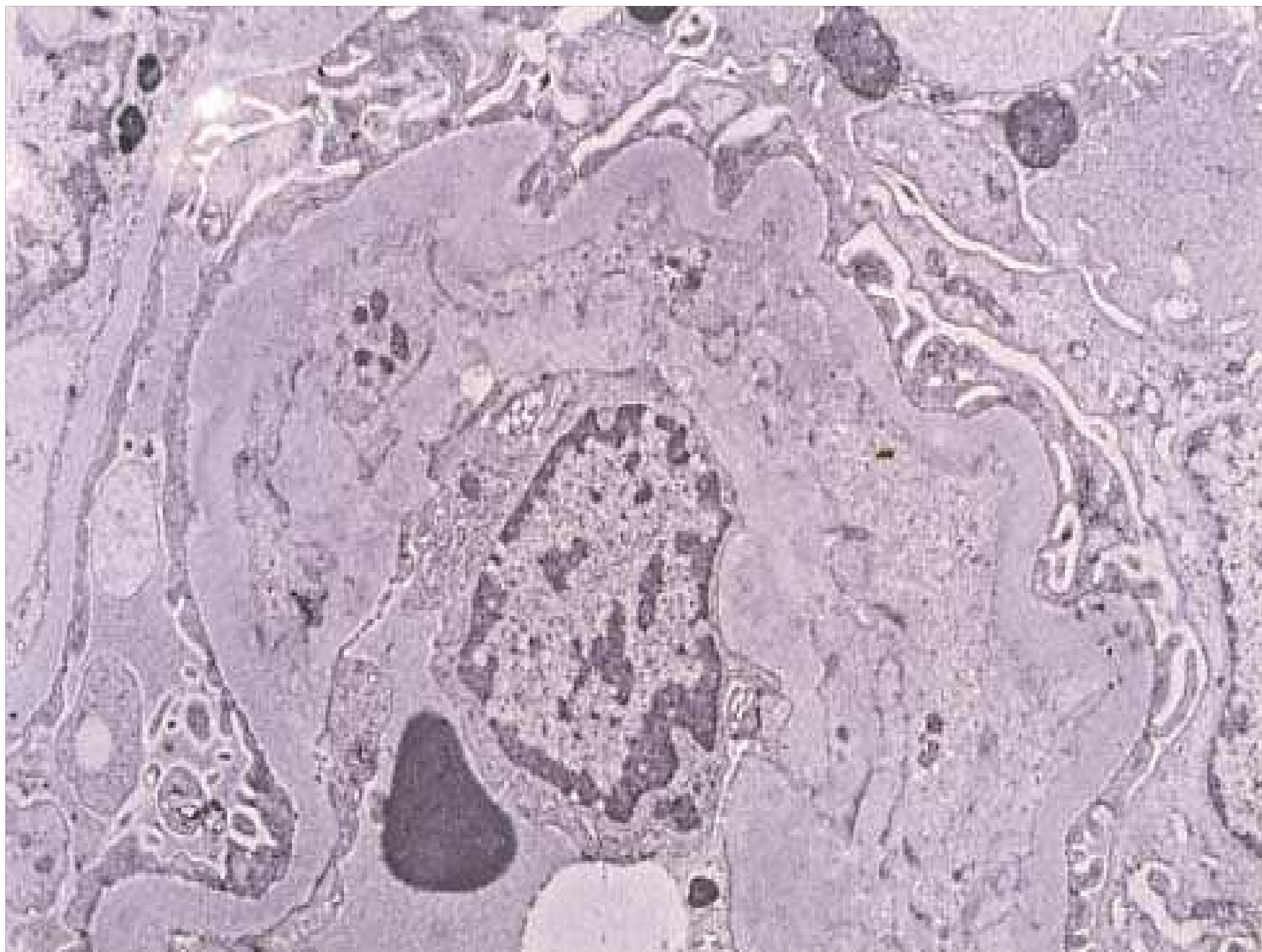
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

C3

A fluorescence microscopy image showing a cluster of cells or a small tissue sample. The sample is brightly stained with a green fluorescent dye, highlighting its irregular, lobulated shape. The background is dark, making the glowing specimen stand out. The label 'C3' is positioned in the bottom-left corner of the image area.

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

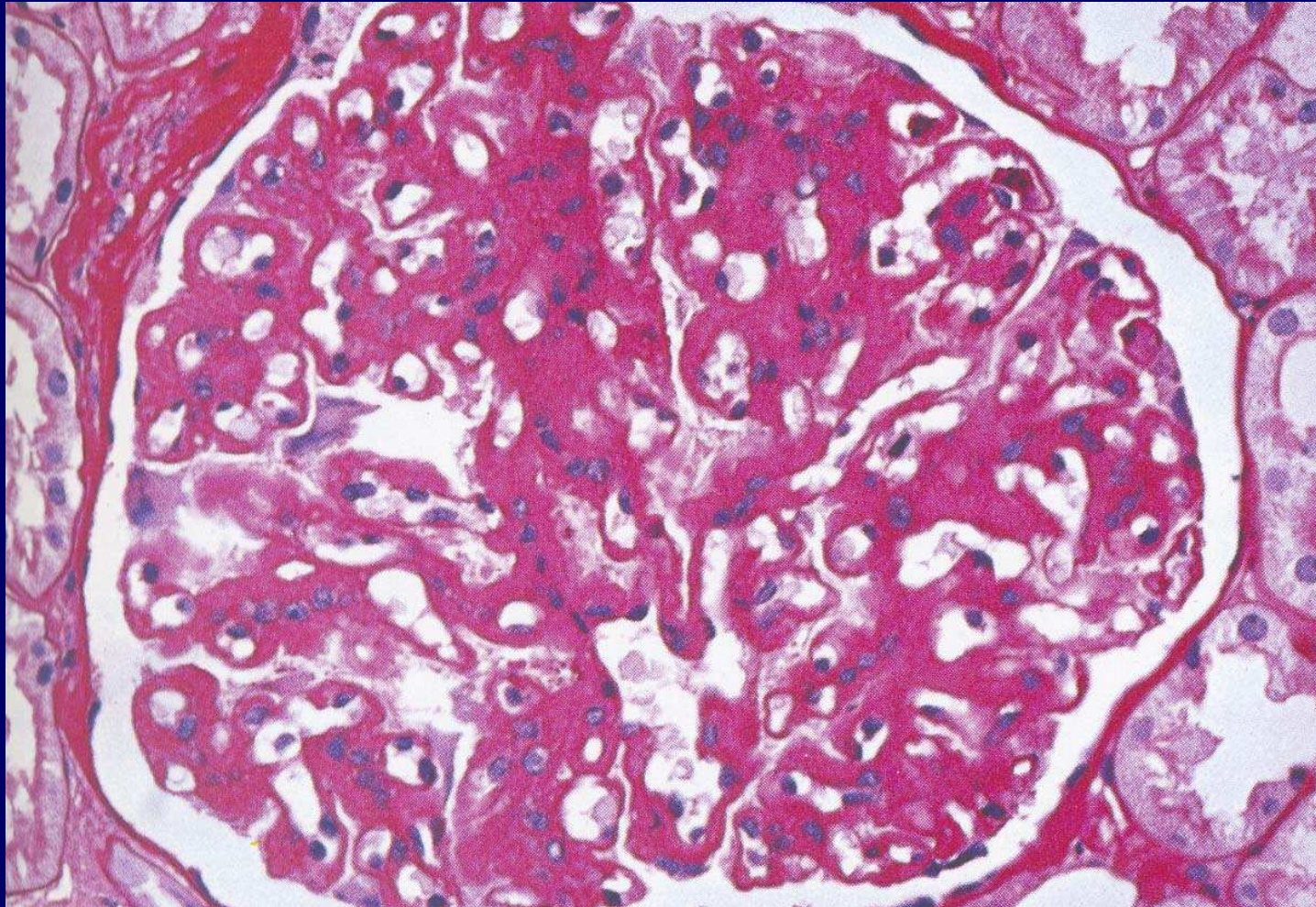
GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO II **(a depositi densi)**

M.O. =Aumento matrice e cellule mesangiali
Ispessimento delle membrane basali

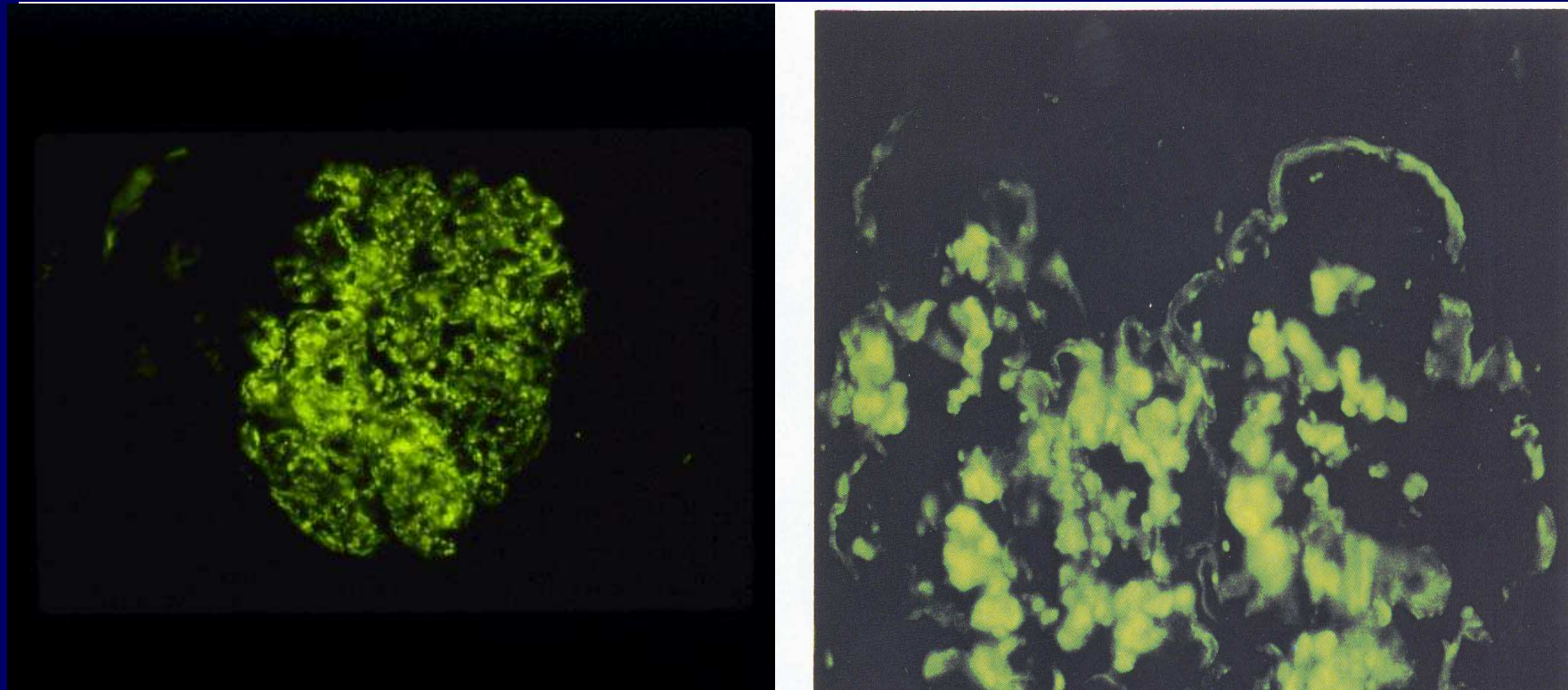
I.M.F.=Deposito solo della frazione C3 del complemento
nel mesangio e sulle membrane basali

M.E .=Depositi densi intramembranosi

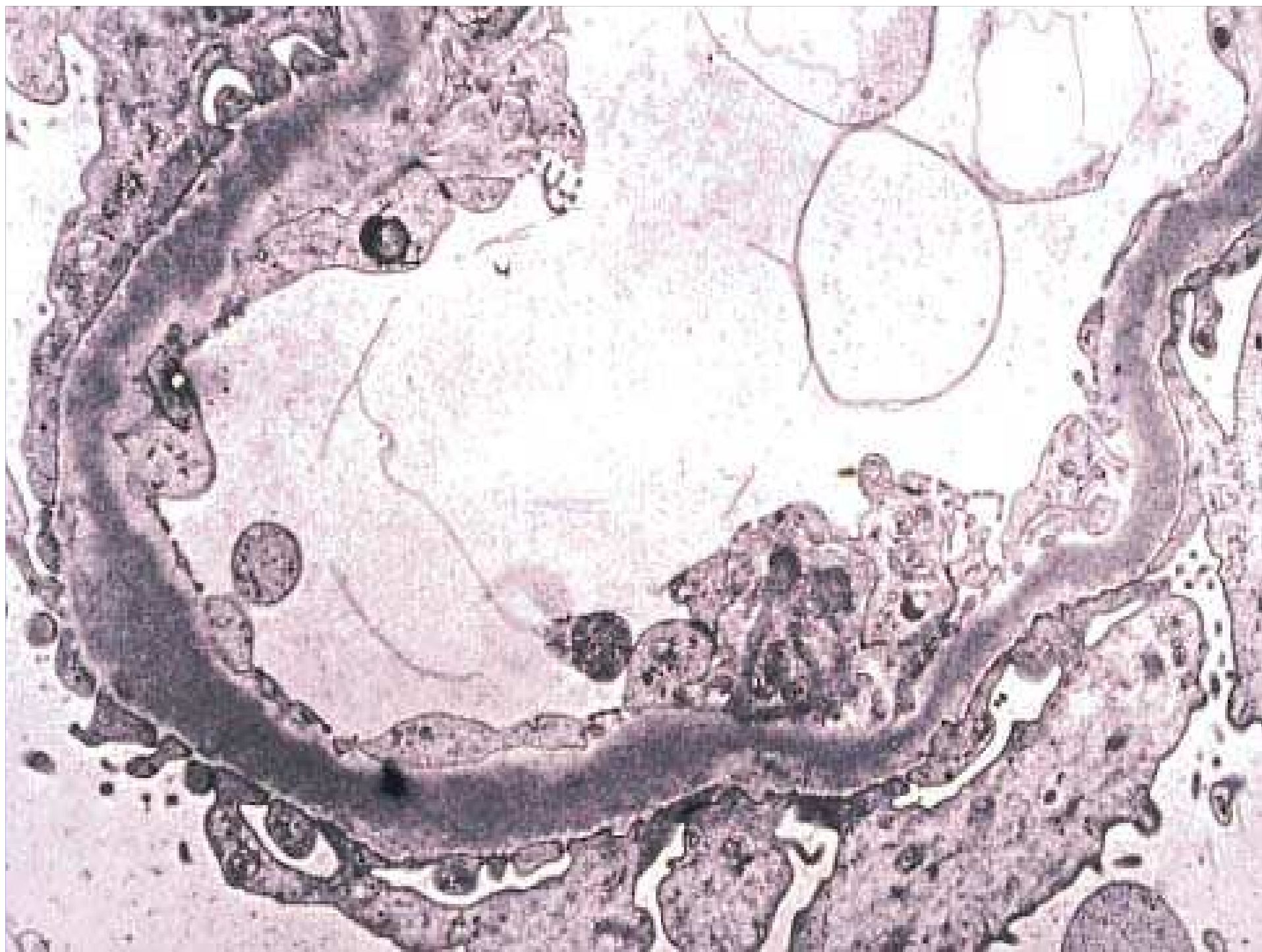
GNMP TIPO II



GNMP TIPO II - deposizione di C3-



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO II **(a depositi densi)**

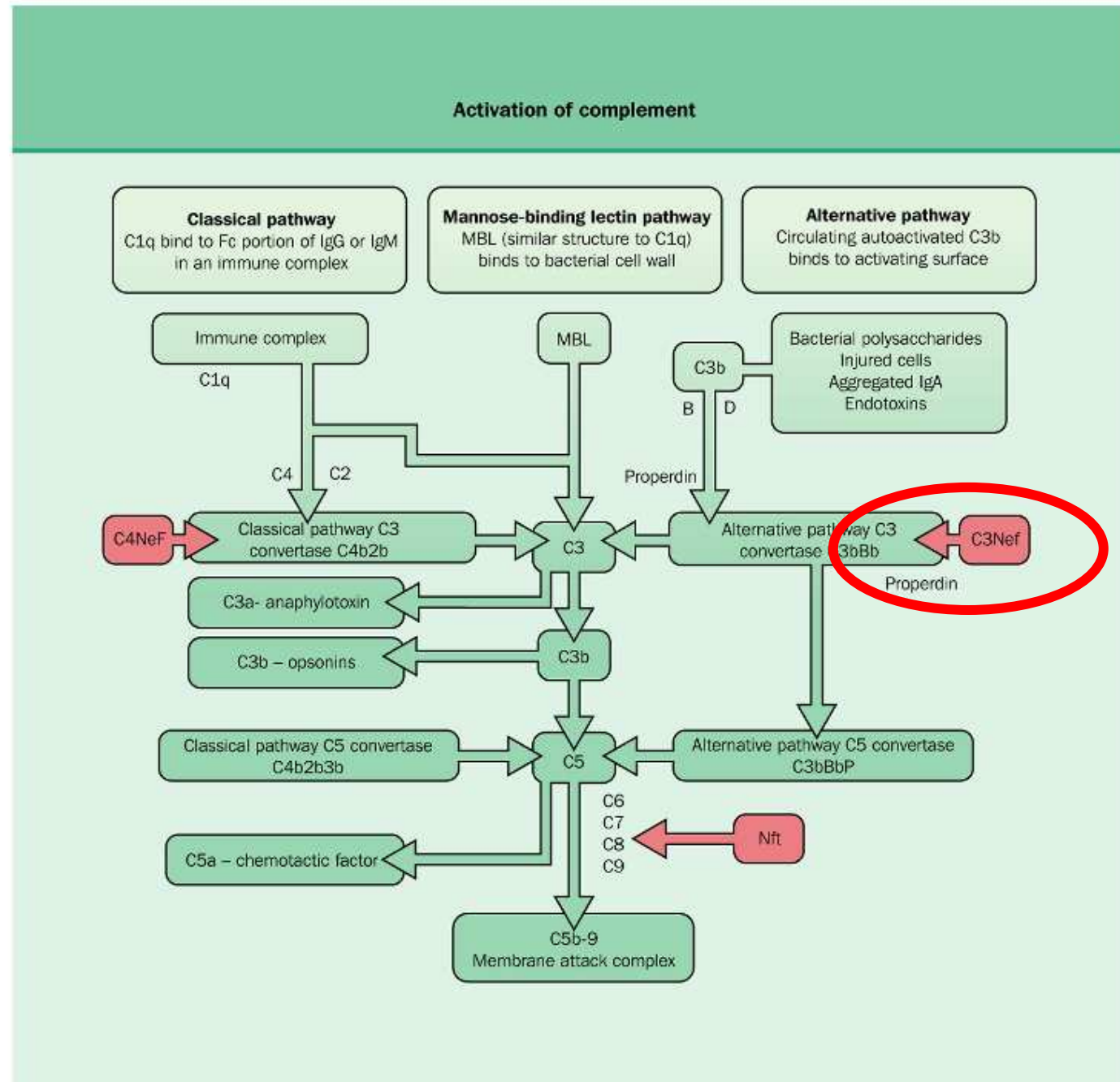
***NON E' UNA MALATTIA DA IMC**

***SI HA ATTIVAZIONE DEL COMPLEMENTO PER LA VIA
ALTERNA AD OPERA DEL FATTORE NEFRITICO(C3NeF)**

***NON SI CONOSCONO LA ESATTA NATURA E IL
SIGNIFICATO DEI DEPOSITI DENSII INTRAMEMBRANOSI**

FATTORE NEFRITICO (Nephritic Factor o C₃NeFa)

- “Proprietà” che ha il siero di pazienti con GNMP e ipocomplementemia di “attivare” e “consumare” in vitro il C₃ del siero umano normale
- Successivamente identificato come Autoanticorpo IgG diretto contro l'enzima C₃ convertasi della via alterna (C₃bBb)



C3NeFa



Convertasi



Ne previene la sua inattivazione



Continua attivazione C₃ ?



Consumo
Complemento



Lesione membrana
basale

NEFROPATIA DA IGA

*E' **LA PIU' FREQUENTE** FORMA DI GN.PRIMITIVA

*E' CARATTERIZZATA DA :

-UNA **VARIABILITA'** DI : -MODI DI ESORDIO
-QUADRI ISTOLOGICI IN M.O.

-UNA **UNIFORMITA' DEL QUADRO IMMUNOFLUORESCENZA**
: DEPOSIZIONE IGA NEL MESANGIO DI TUTTI I GLOMERULI

NEFROPATIA DA IGA : VARIABILITA' DEI MODI DI ESORDIO

***EMATURIA MACROSCOPICA RECIDIVANTE +++**

***ANOMALIE URINARIE ISOLATE +++**

***SINDROME NEFRITICA ACUTA**

***SINDROME NEFROSICA**

***GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA
O INSUFFICIENZA RENALE ACUTA**

CARATTERISTICHE DELLA EMATURIA MACROSCOPICA NELLA NEFROPATIA DA IGA

- SPESSO ASSOCIATA CON INFEZIONI OROFARINGEE
- APPARE CONTEMPORANEAMENTE O ENTRO 48-72 ORE DALLA INFEZIONE
- DURA MENO DI TRE GIORNI
- TALVOLTA ACCOMPAGNATA DA DOLORI LOMBARI

NEFROPATIA DA IGA : FATTORI SCATENANTI LA EMATURIA MACROSCOPICA

- INFEZIONI OROFARINGEE
- INFEZIONI VIRALI
- VACCINAZIONI
- ESERCIZIO FISICO
- TONSILLECTOMIA

NEFROPATIA DA IGA : VARIABILITA' DEL QUADRO IN MICROSCOPIA OTTICA

***PROLIFERAZIONE MESANGIALE FOCALE**

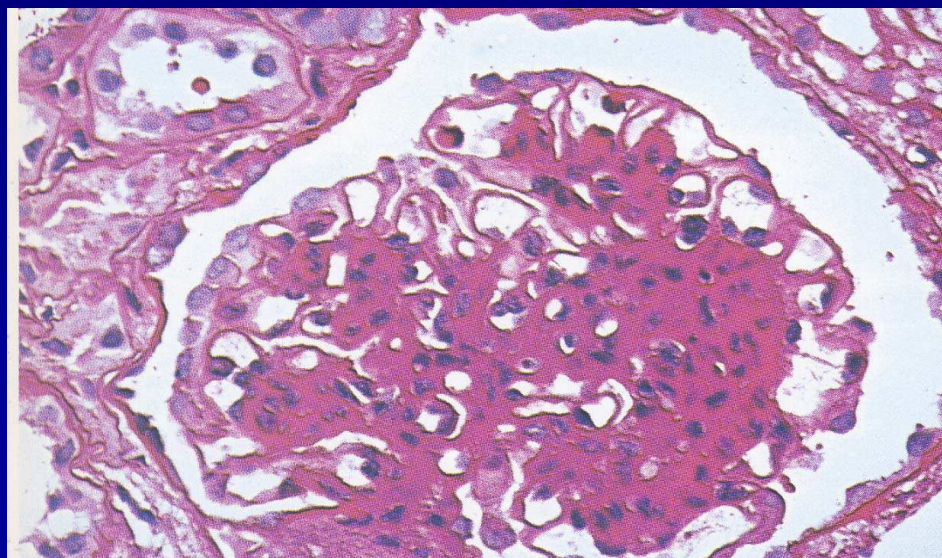
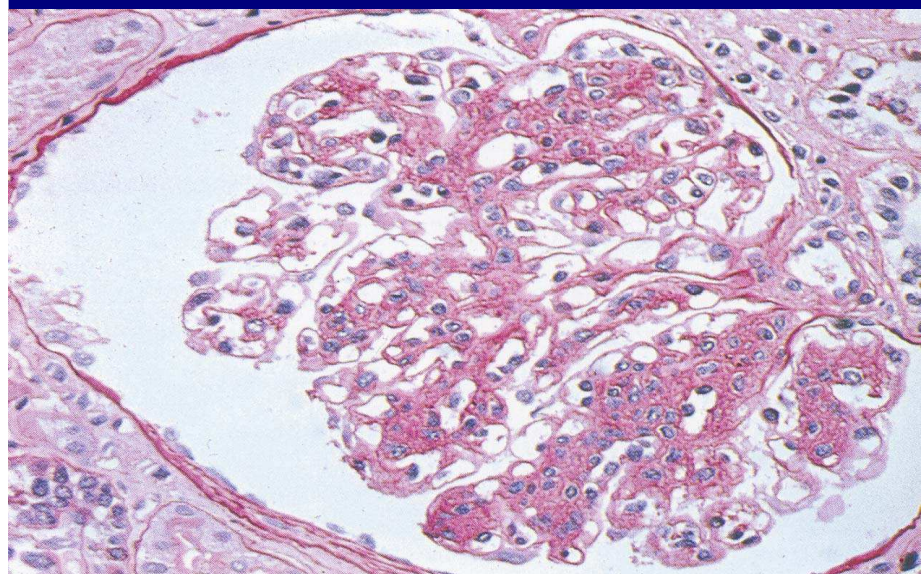
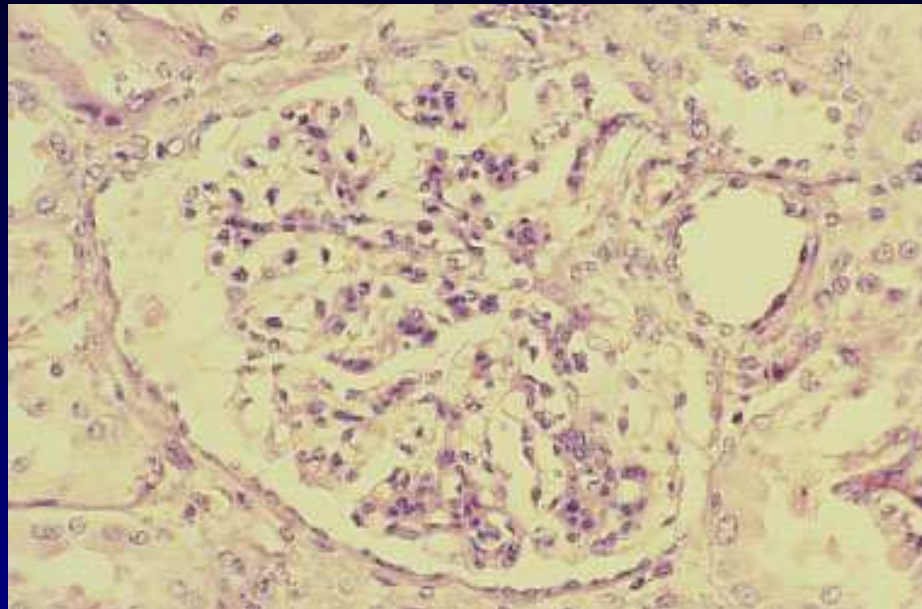
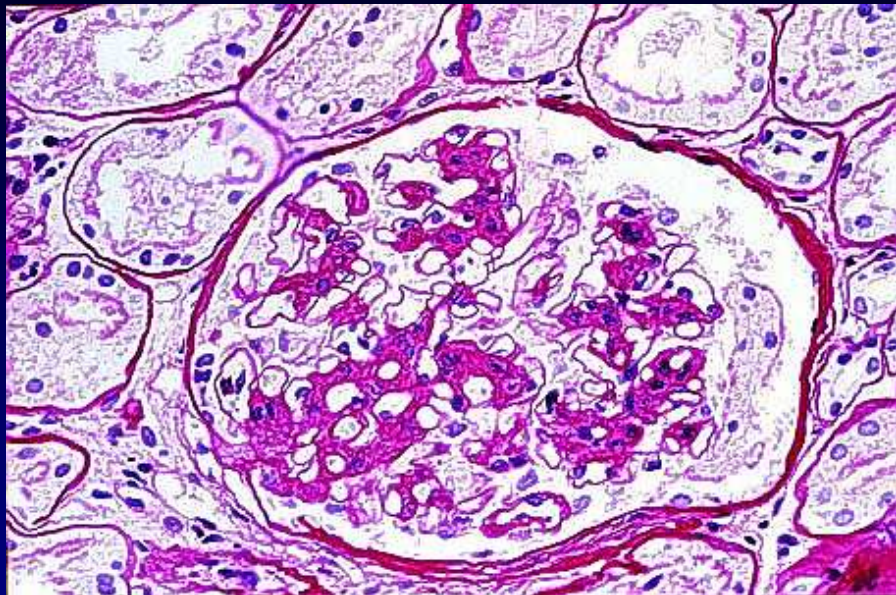
***PROLIFERAZIONE MESANGIALE DIFFUSA**

***AUMENTO VARIABILE DELLA MATRICE MESANGIALE**

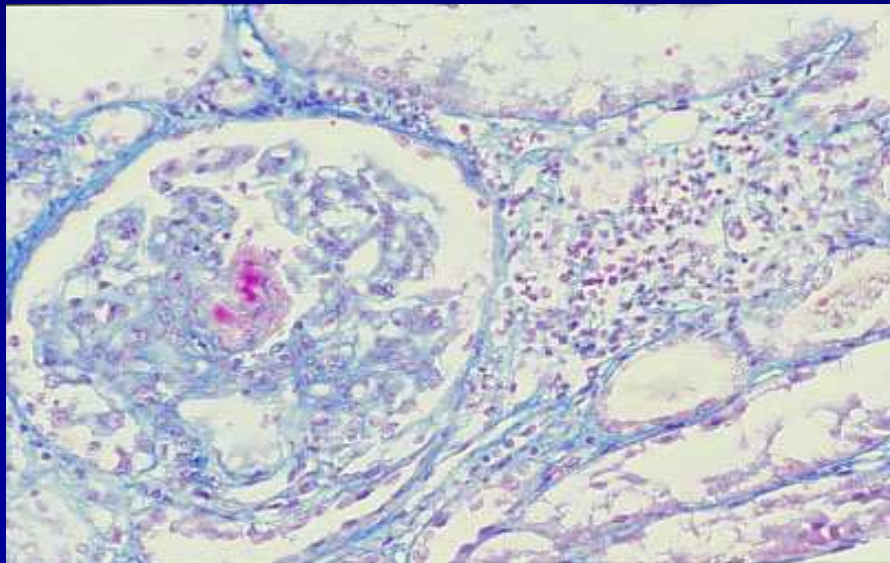
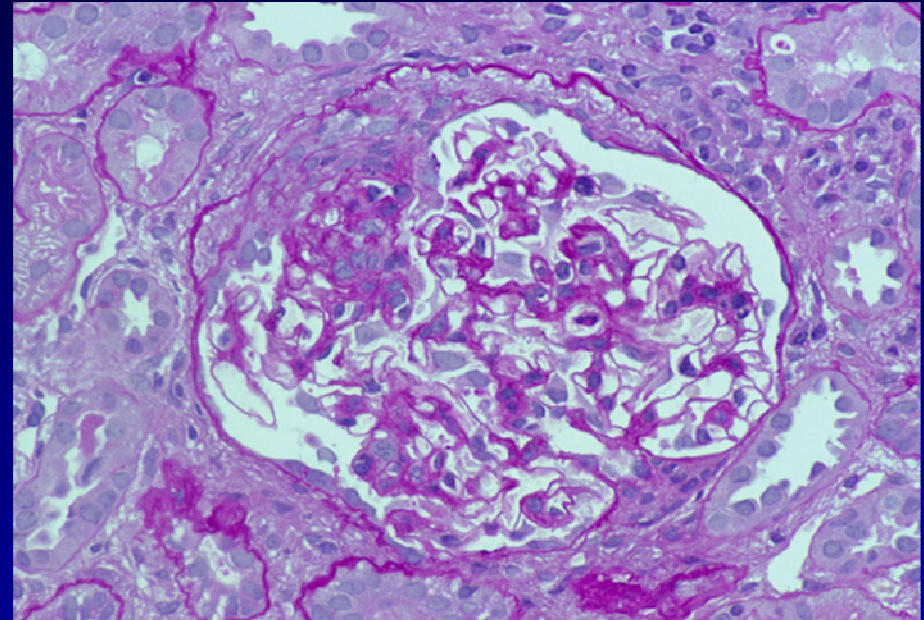
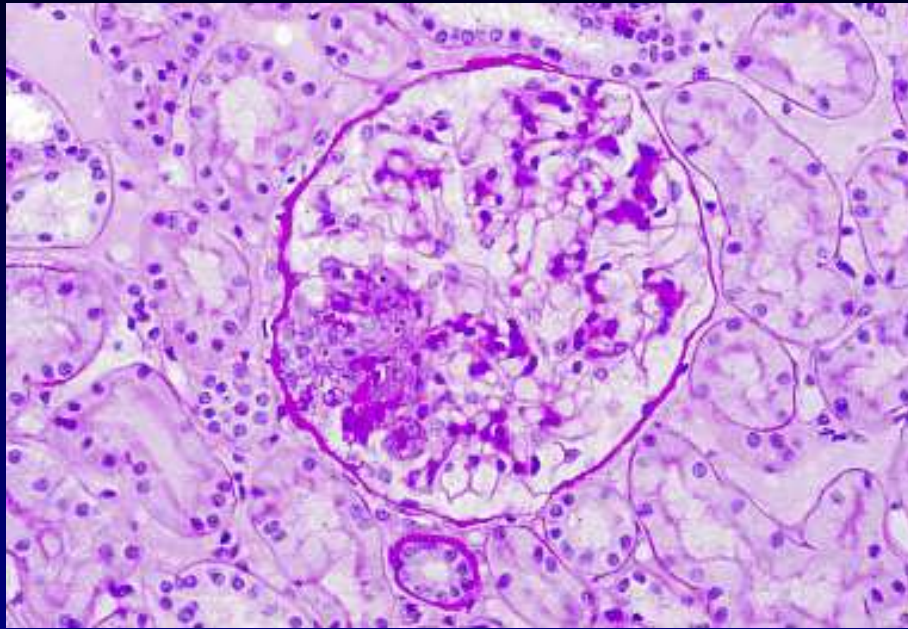
***PROLIFERAZIONE EXTRACAPILLARE**

***NECROSI GLOMERULARE**

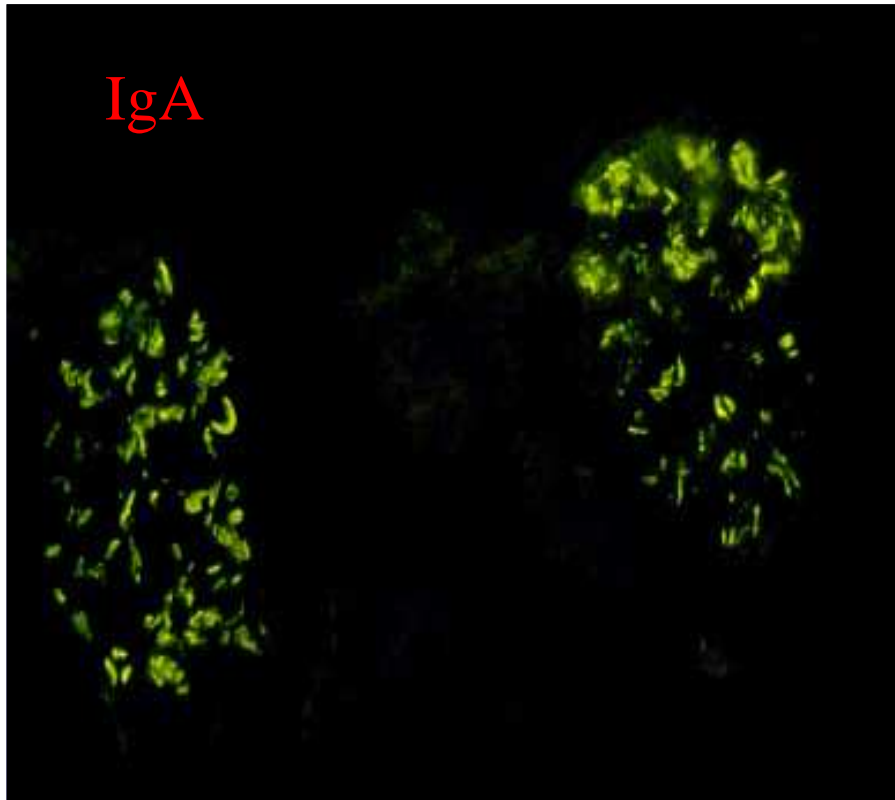
Nefropatia da IgA



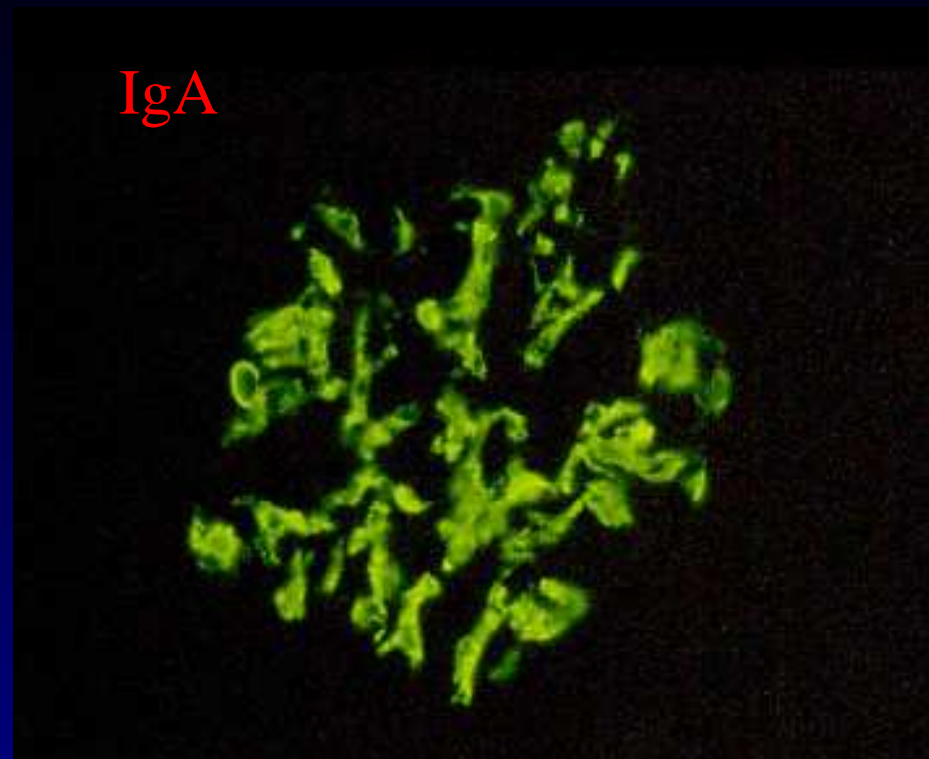
Nefropatia da IgA



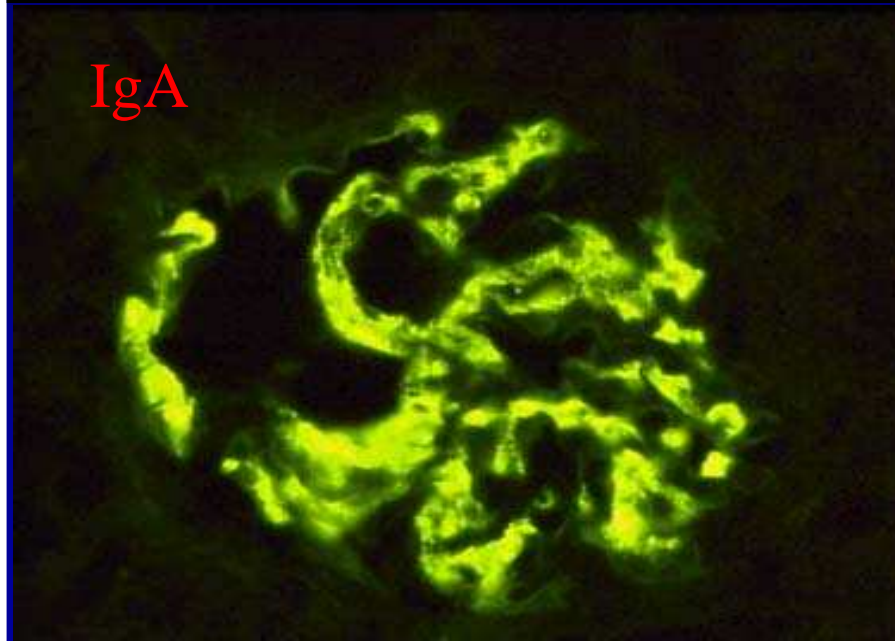
IgA



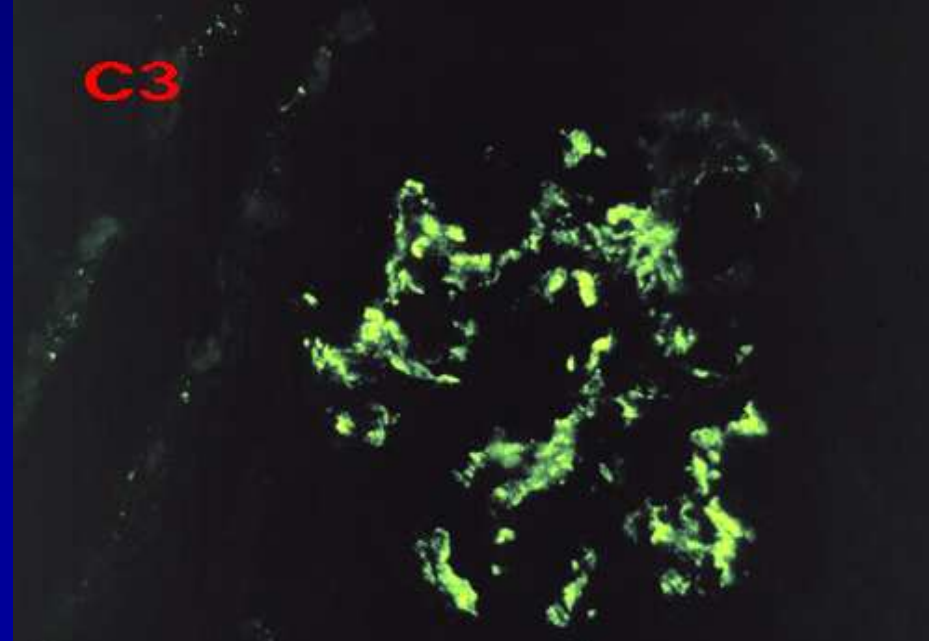
IgA



IgA



C3

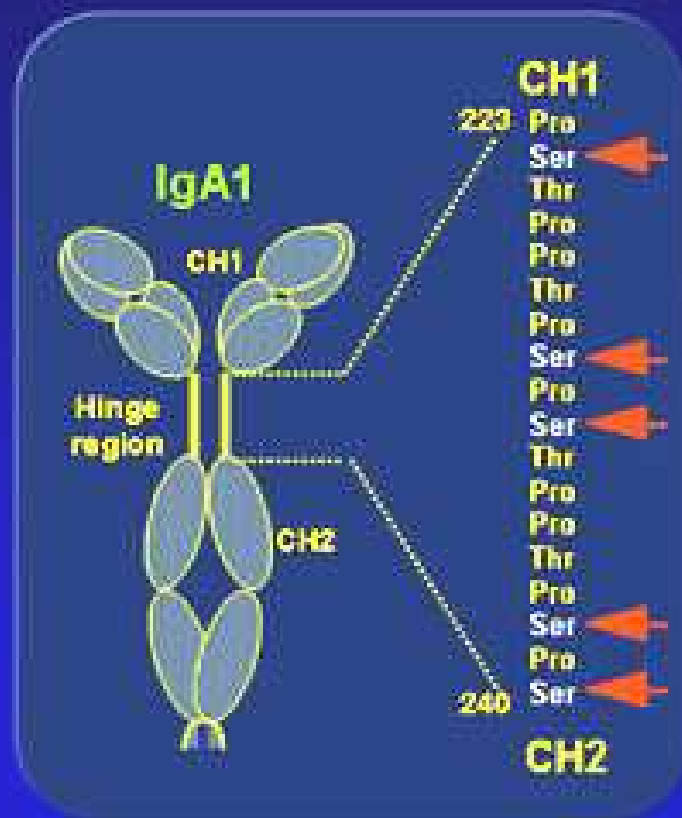


NEFROPATIA DA IGA

*LE IGA SIERICHE SONO AUMENTATE NEL 50% DEI CASI

*FREQUENTEMENTE LE IGA HANNO UNA ALTERATA GLICOSILAZIONE

O-glycosylation of IgA1



Ser - **GalNAc**

Ser - **GalNAc** - **Gal**

Ser - **GalNAc** - **Gal** - Sialic acid

Ser - **GalNAc** - **Gal** - Sialic acid
:
Sialic acid

IPOTESI PATOGENETICA NEFROPATIA IgA

PREDISPOSIZIONE GENETICA



IPERATTIVITA' SISTEMA IMMUNE IgA

+

FATTORE AMBIENTALE SCATENANTE

- Batteri
- Virus
- Ag alimentari
- ??

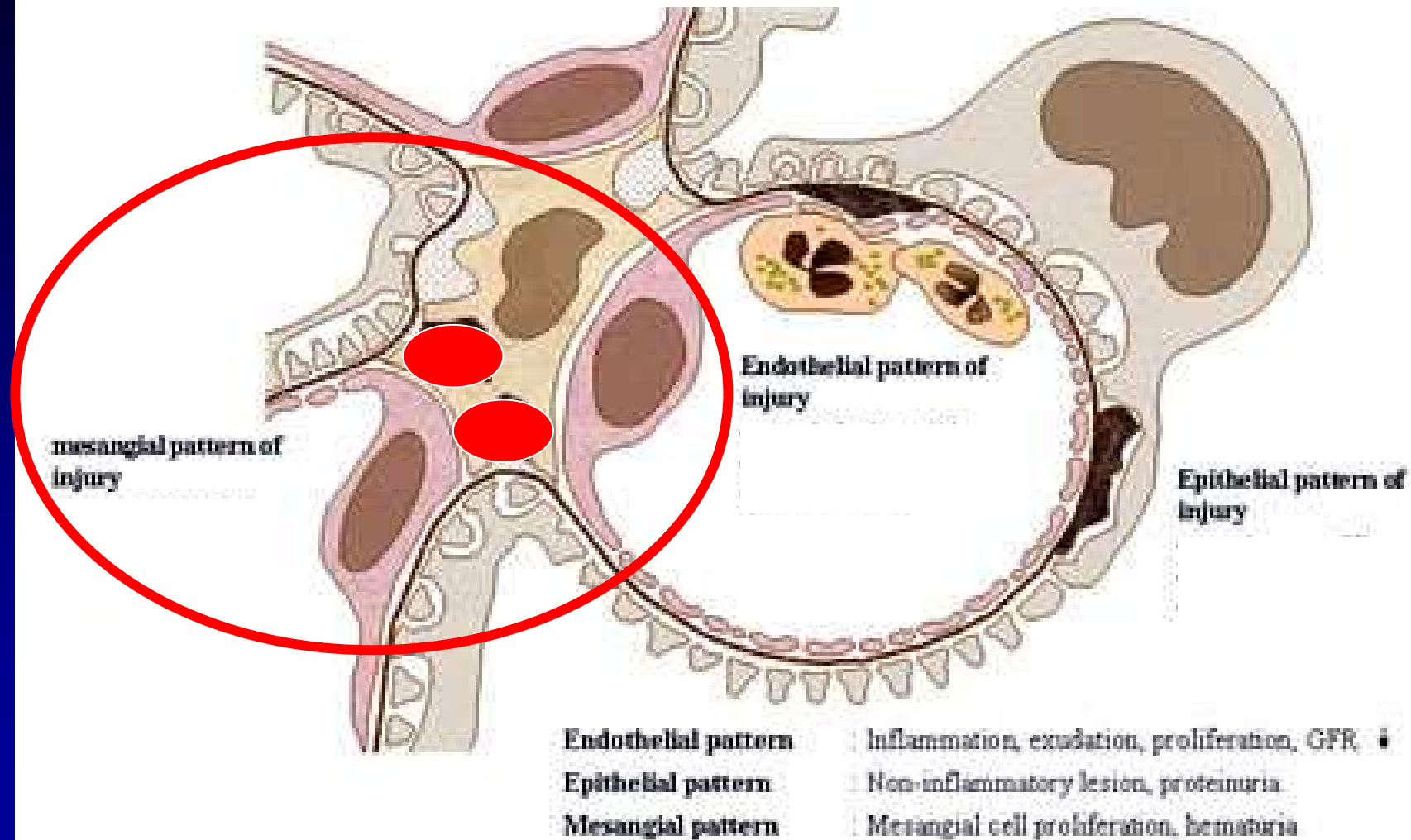


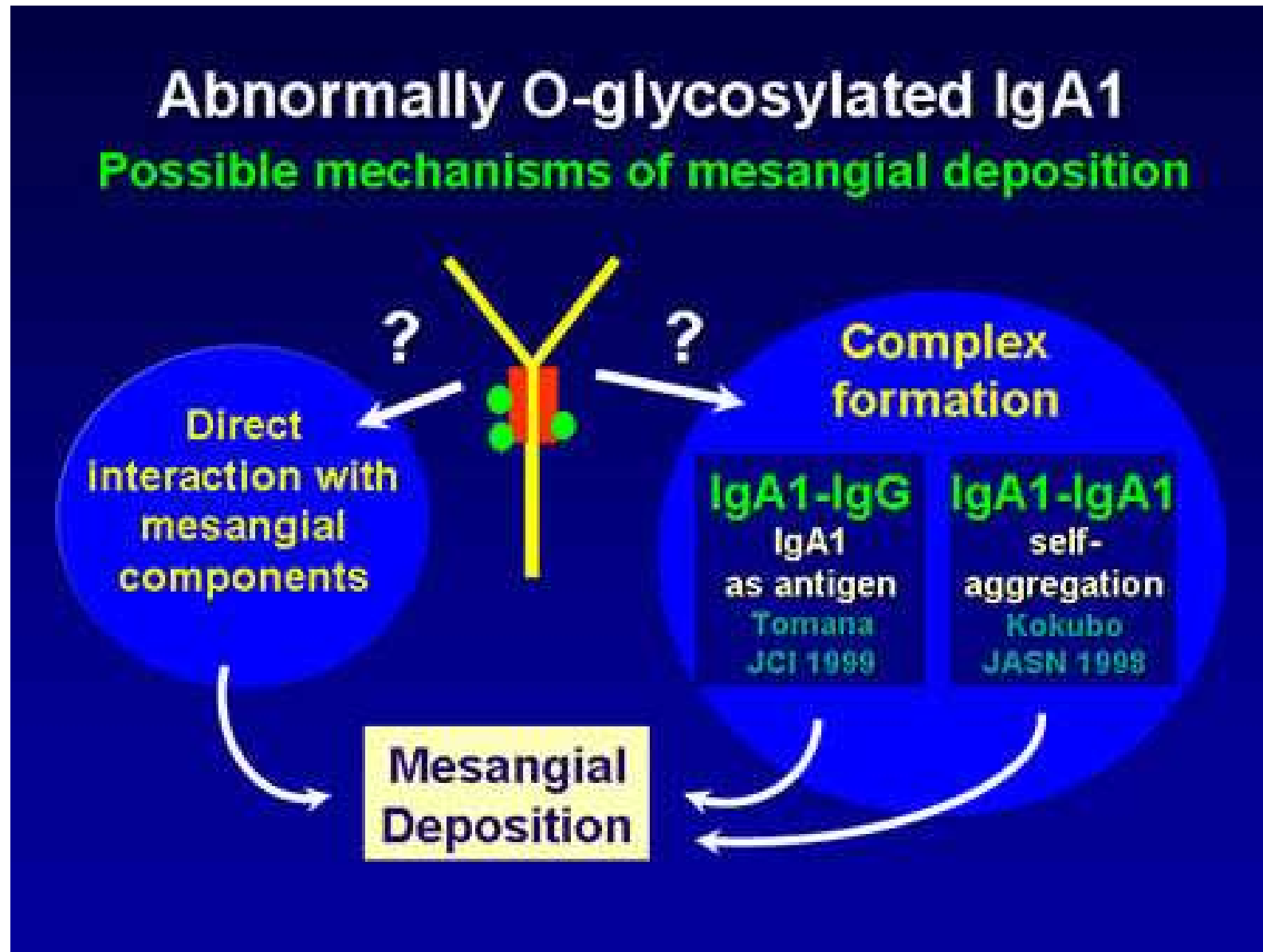
IPERPRODUZIONE IgA E FORMAZIONE IGA
GLICOSILATE



DEPOSIZIONE MESANGIALE

Glomerular injury determined by immune complex localization





GLOMERULONEFRITI SECONDARIE

SI CLASSIFICANO IN BASE ALLA **MALATTIA SISTEMICA**
NEL CUI AMBITO SI SVILUPPANO O ALLA **INFEZIONE**
A CUI SONO ASSOCIATE

Glomerulonefriti Secondarie

- **Malattie sistemiche:** LES, porpora Schönlein-Henoch, sindrome di Goodpasture, artrite reumatoide, sarcoidosi, vasculiti necrotizzanti, ecc.;

Glomerulonefriti Secondarie

- **Malattie sistemiche:** LES, porpora Schönlein-Henoch, sindrome di Goodpasture, artrite reumatoide, sarcoidosi, vasculiti necrotizzanti, ecc.;
- **Disprotidemie e paraproteinemie:** crioglobulinemia, mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom, gammopatia monoclonale, malattia da depositi di catene leggere, amiloidosi, glomerulopatia fibrillare;

Glomerulonefriti Secondarie

- **Malattie sistemiche:** LES, porpora Schönlein-Henoch, sindrome di Goodpasture, artrite reumatoide, sarcoidosi, vasculiti necrotizzanti, ecc.;
- **Disprotidemie e paraproteinemie:** crioglobulinemia, mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom, gammopatia monoclonale, malattia da depositi di catene leggere, amiloidosi, glomerulopatia fibrillare;
- **Malattie infettive:** endocardite, sepsi viscerali, infezioni protozoarie, infezioni virali (epatite B, epatite C, HIV);

Glomerulonefriti Secondarie

- **Malattie sistemiche:** LES, porpora Schönlein-Henoch, sindrome di Goodpasture, artrite reumatoide, sarcoidosi, vasculiti necrotizzanti, ecc.;
- **Disprotidemie e paraproteinemie:** crioglobulinemia, mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom, gammopatia monoclonale, malattia da depositi di catene leggere, amiloidosi, glomerulopatia fibrillare;
- **Malattie infettive:** endocardite, sepsi viscerali, infezioni protozoarie, infezioni virali (epatite B, epatite C, HIV);
- **Malattie epatiche:** epatiti acute e croniche;
- **Neoplasie:** apparato respiratorio e digerente, linfomi, leucemie;
- **Malattie metaboliche:** diabete mellito;

CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF **SLE** ACCORDING TO THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR)

1. Butterfly rash
2. Discoid lupus
3. Photosensitivity
4. Oral ulceration
5. Polyarthrititis
6. **Nephritis**
 - a. **proteinuria over 0.5g/day**
 - b. **cellular casts**
7. Pleuritis/pericarditis
8. Neuropsychiatric symptoms
 - a. convulsions
 - b. psychosis
9. Haematological alterations
 - a. haemolytic anaemia
 - b. leucopenia (4.0 G/l)
 - c. lymphopenia (1.5G/l)
 - d. thrombocytopenia (100G/l)
10. Immunologic alterations
 - a. anti-dsDNA
 - b. anti-Sm
 - c. anti-CL and/or LA
11. ANA

M Hochberg, 1997

4 or more symptoms are required for the diagnosis

INTERESSAMENTO RENALE NEL L.E.S.

- * all ' esordio della malattia : 30 - 50%
- * nel decorso della malattia : 70 – 90%

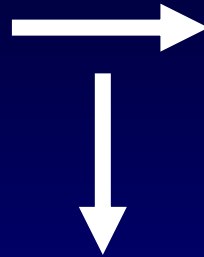
PATOGENESI NEFRITE LUPICA



FORMAZIONE DI IMC

PATOGENESI NEFRITE LUPICA

Abnorme produzione
Autoanticorpi CONTRO
Ag dei normali costituenti
cellulari



- *Proteine nucleari
- * " " citoplasmatiche
- *DNA
- *Antigeni di membrana
- *altro

FORMAZIONE DI IMC

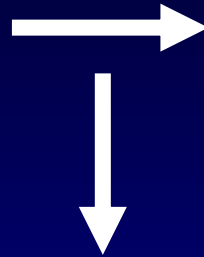
CIRCOLANTI

IN SITU

(nel glomerulo)

PATOGENESI NEFRITE LUPICA

Abnorme produzione
Autoanticorpi CONTRO
Ag dei normali costituenti
cellulari



- *Proteine nucleari
- * “ citoplasmatiche
- *DNA
- *Antigeni di membrana
- *altro

FORMAZIONE DI IMC

CIRCOLANTI

IN SITU

Quantità;tipo

Mesangiale Sottoendoteliale Sottoepiteliale

VARIE CLASSI NEFRITE LUPICA

NEFRITE LUPICA

LE VARIE CLASSI SONO ESPRESSIONE DELLA
DIVERSA SEDE DELLA DEPOSIZIONE DEGLI IMC

NEFRITE LUPICA

**LE VARIE CLASSI SONO ESPRESSIONE DELLA
DIVERSA SEDE DELLA DEPOSIZIONE DEGLI IMC**

***CLASSE I : nessuna deposizione (rene normale)**

NEFRITE LUPICA

LE VARIE CLASSI SONO ESPRESSIONE DELLA
DIVERSA SEDE DELLA DEPOSIZIONE DEGLI IMC

*CLASSE I : nessuna deposizione

*CLASSE II : deposizione **solo mesangiale**

NEFRITE LUPICA

LE VARIE CLASSI SONO ESPRESSIONE DELLA
DIVERSA SEDE DELLA DEPOSIZIONE DEGLI IMC

*CLASSE I : nessuna deposizione

*CLASSE II : deposizione **solo mesangiale**

*CLASSE III : deposizione **mesangiale e in alcuni
punti del glomerulo anche sottoendoteliale**

NEFRITE LUPICA

LE VARIE CLASSI SONO ESPRESSIONE DELLA DIVERSA SEDE DELLA DEPOSIZIONE DEGLI IMC

*CLASSE I : nessuna deposizione

*CLASSE II : deposizione **solo mesangiale**

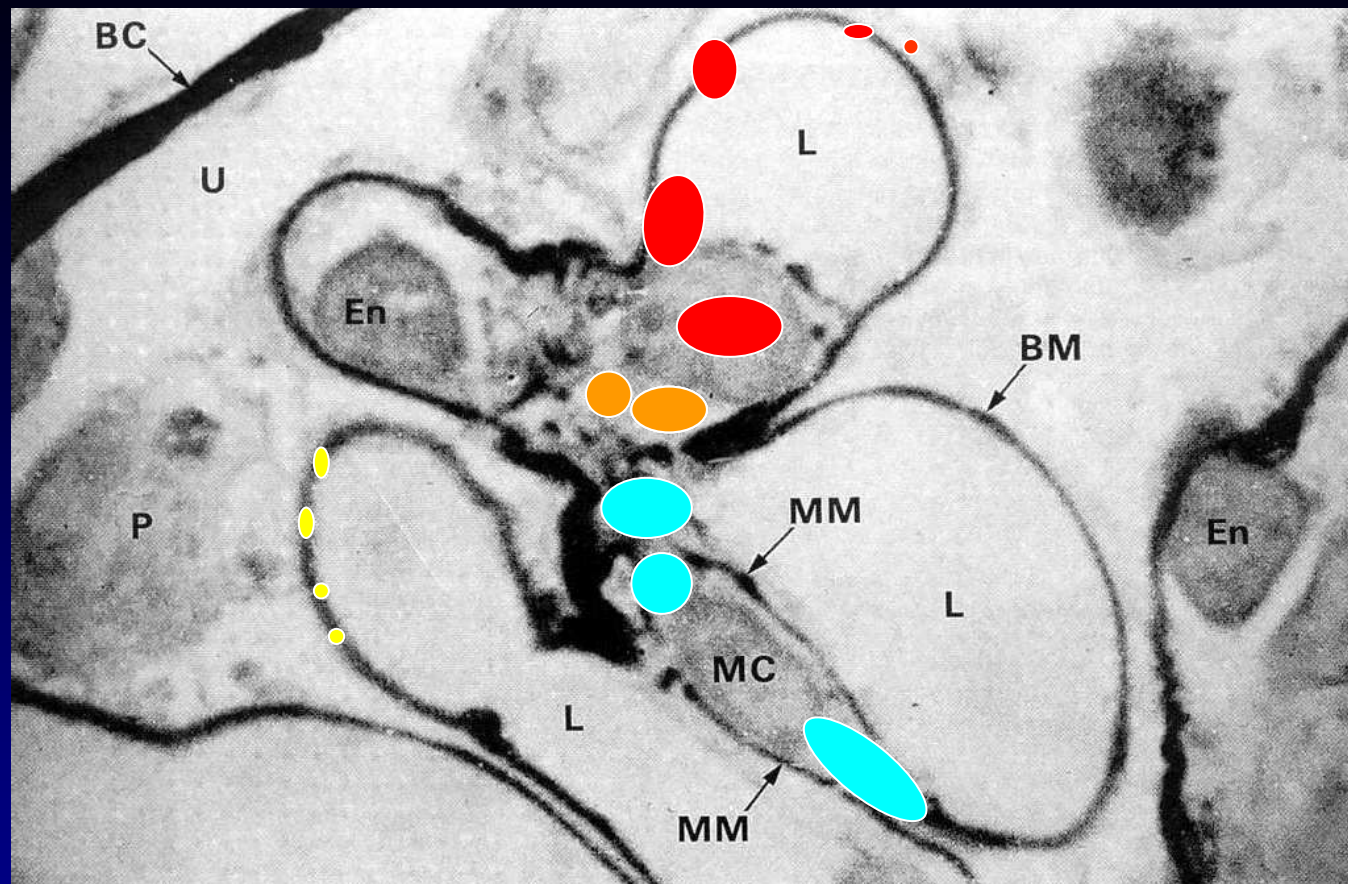
*CLASSE III : deposizione **mesangiale e in alcuni punti del glomerulo anche sottoendoteliale**


*CLASSE IV : deposizione **contemporanea mesangiale, sottoendoteliale e sottoepiteliale**

NEFRITE LUPICA

LE VARIE CLASSI SONO ESPRESSIONE DELLA DIVERSA SEDE DELLA DEPOSIZIONE DEGLI IMC

- *CLASSE I : nessuna deposizione
- *CLASSE II : deposizione **solo mesangiale**
- *CLASSE III : deposizione **mesangiale e in alcuni punti del glomerulo anche sottoendoteliale**
- *CLASSE IV : deposizione **contemporanea mesangiale, sottoendoteliale e sottoepiteliale**
- *CLASSE V : deposizione **solo sottoepiteliale**



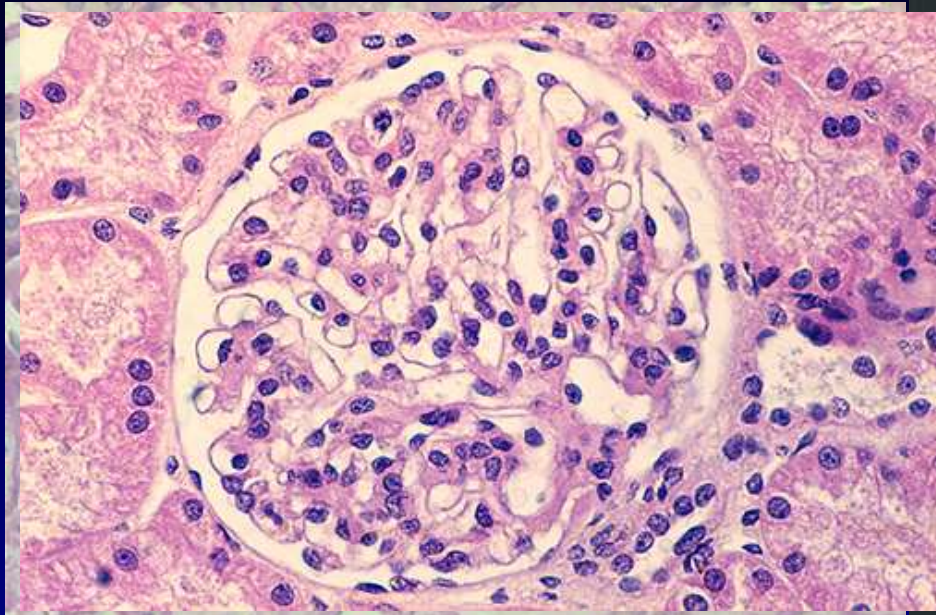
-  Classe II
-  Classe III
-  Classe IV
-  Classe V

Classificazione istologica della nefrite lupica

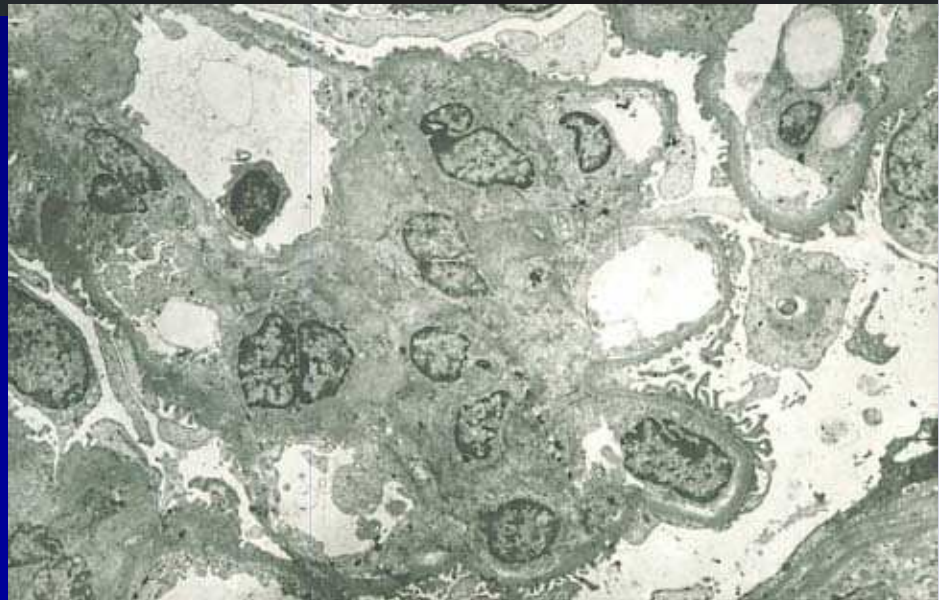
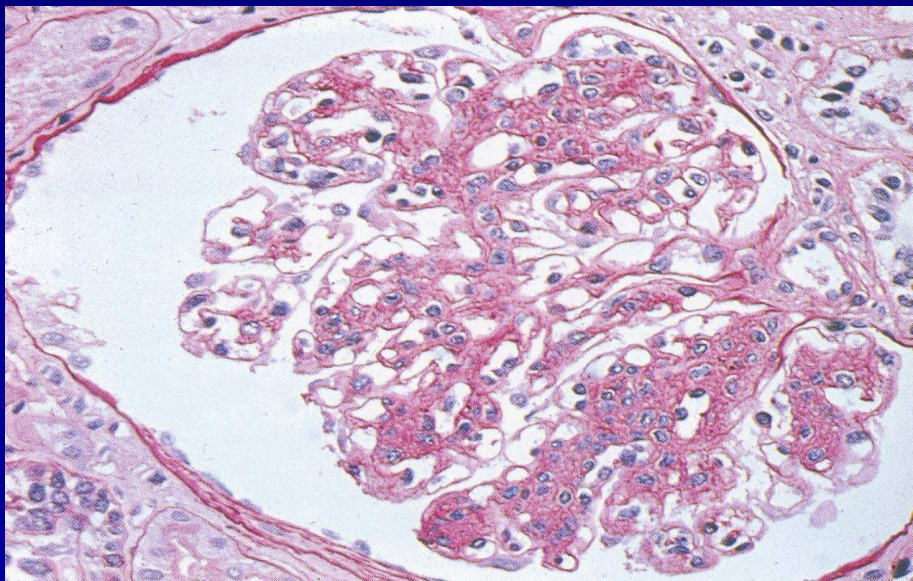
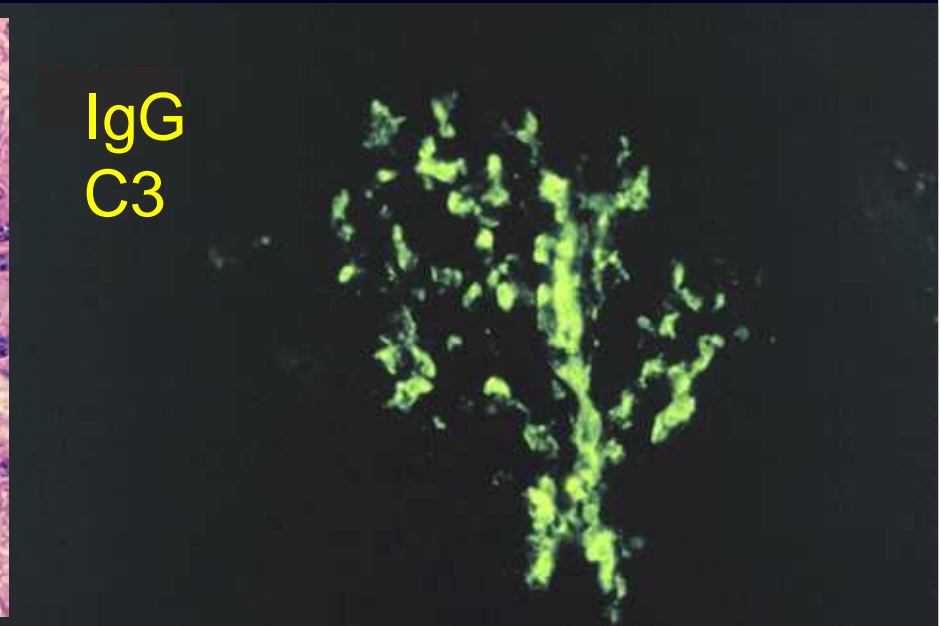
CLASSE

- **I Normale**
- **II G.Nefrite mesangiale** (MO:solamente prolifer. mesangiale;
IMF:depositi mesangiali IMC ; M.E. : depositi mesangiali ;
prolifer. mesangiale)

Nefrite Lupica classe II



IgG
C3

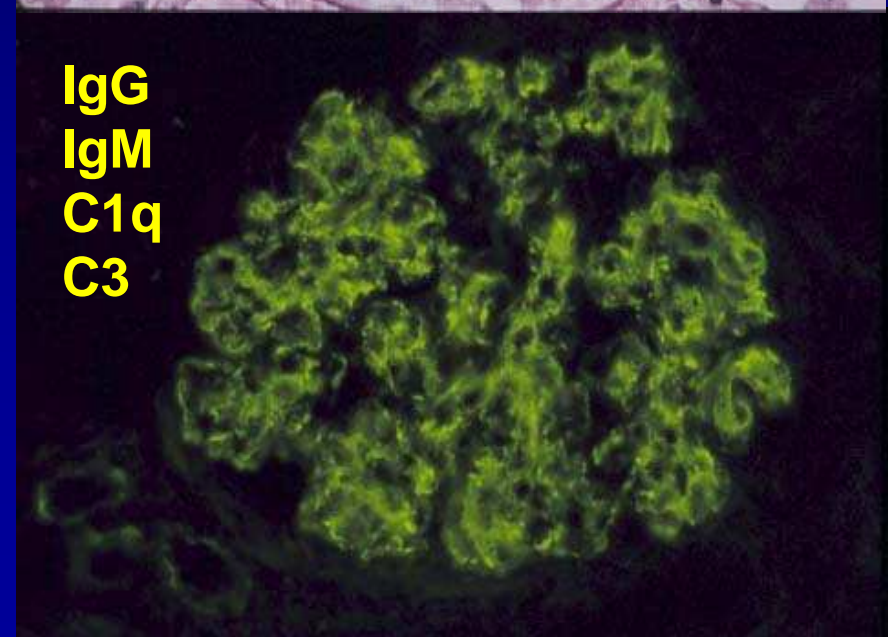
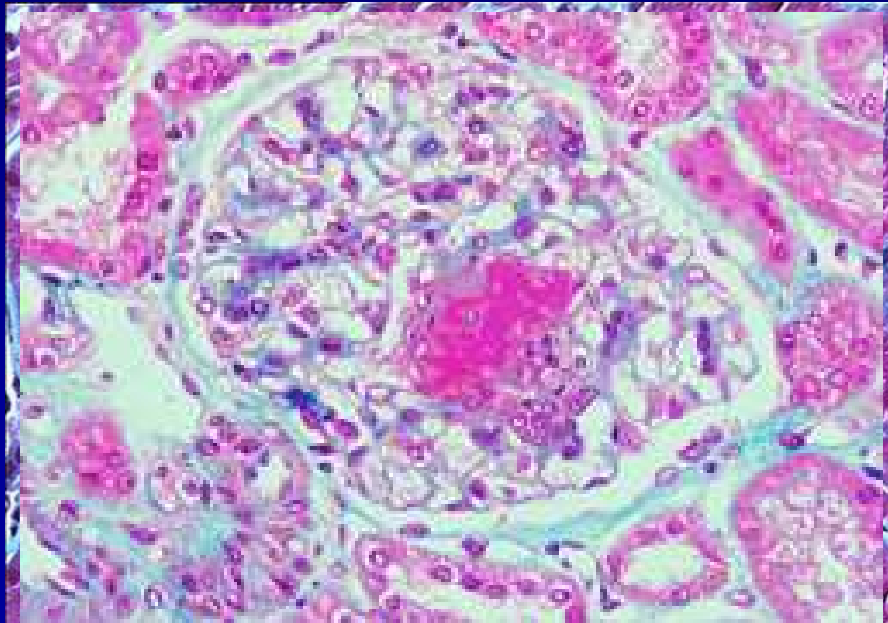
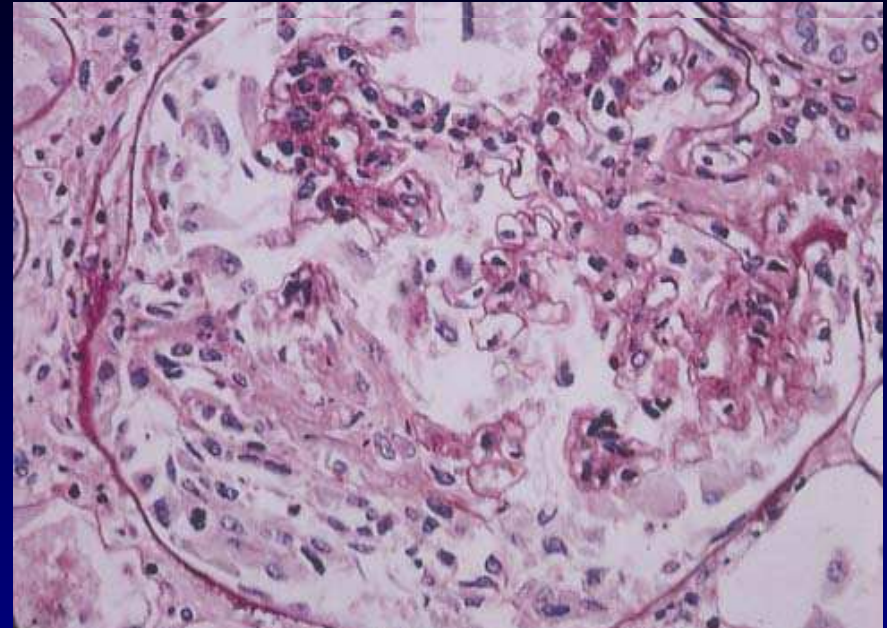
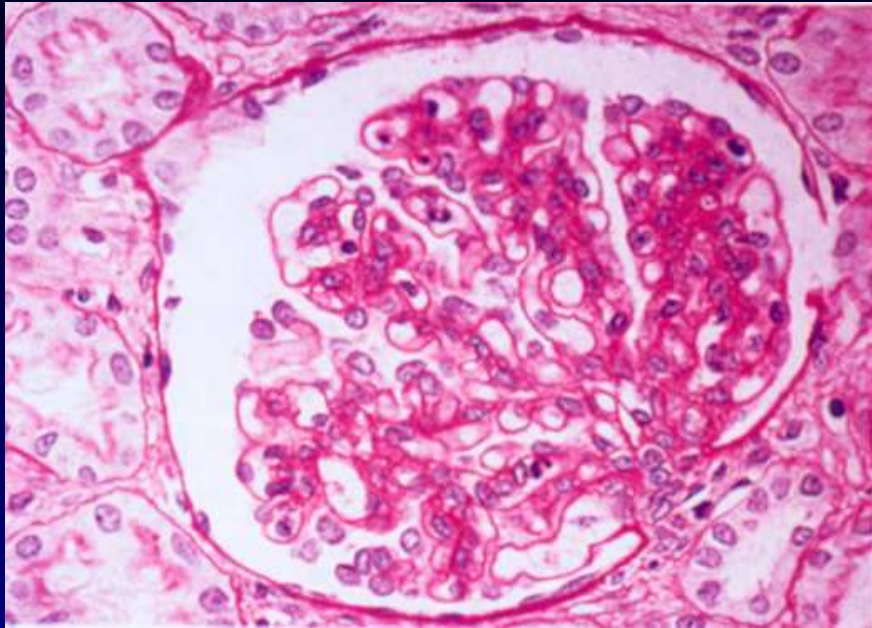


Classificazione istologica della nefrite lupica

CLASSE

- **I Normale**
- **II G.Nefrite mesangiale** (MO:solamente prolif. mesangiale; IMF:depositi mesangiali IMC)
- **III G.Nefrite proliferativa focale**
- MO: alla prolif. mesangiale si associano aree focali di proliferazione intra o extracapillare e/o necrosi. (in < 50% dei glomeruli)
- IMF:depositi mesangiali e in alcuni punti anche sottoendoteliali)

Nefrite Lupica Classe III

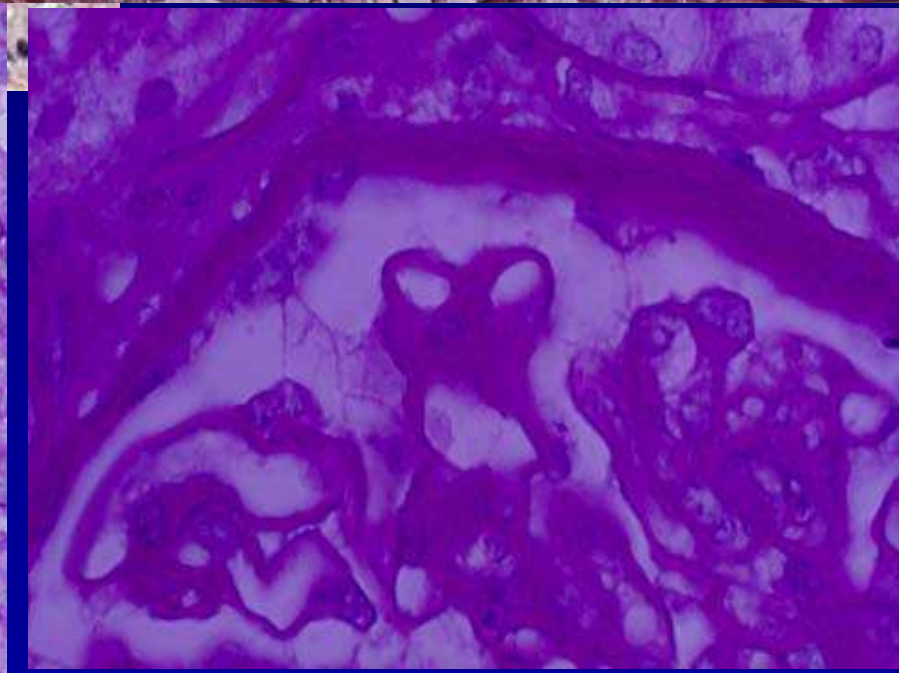
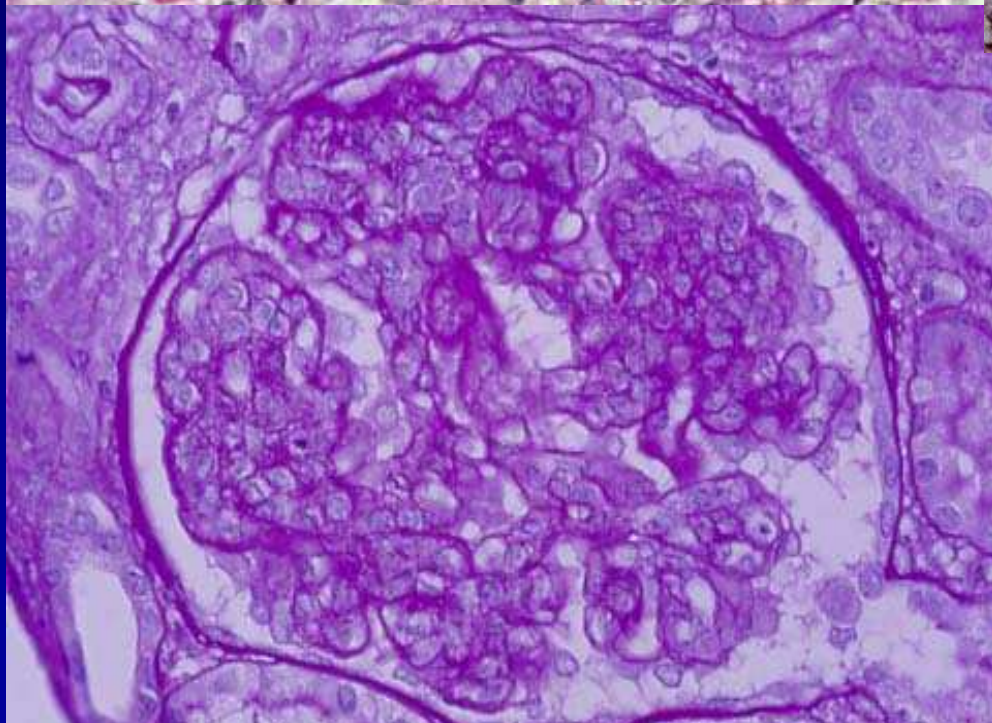
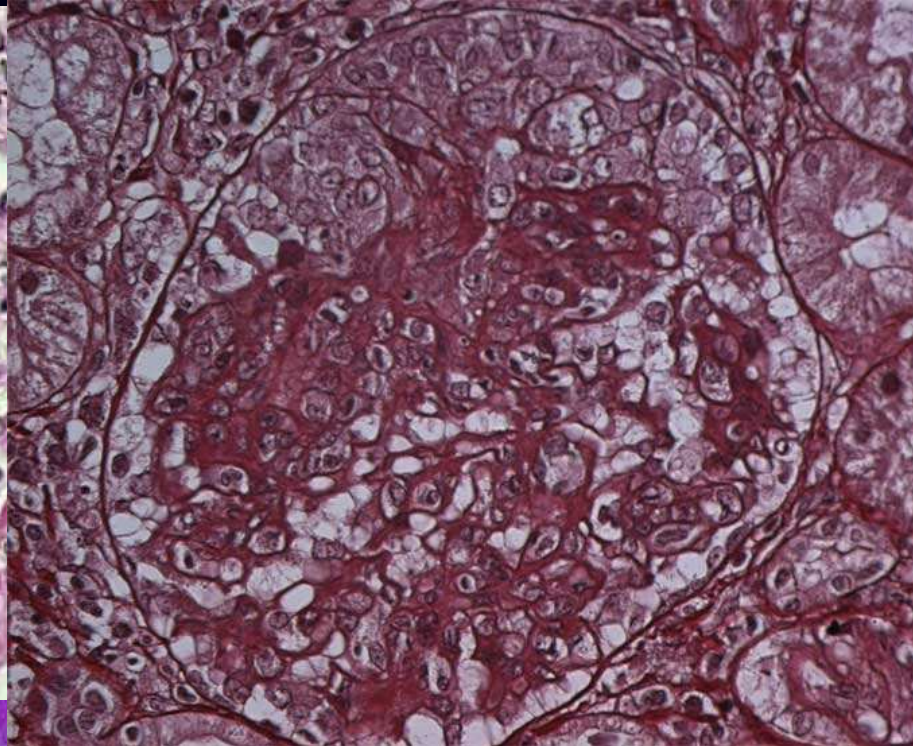
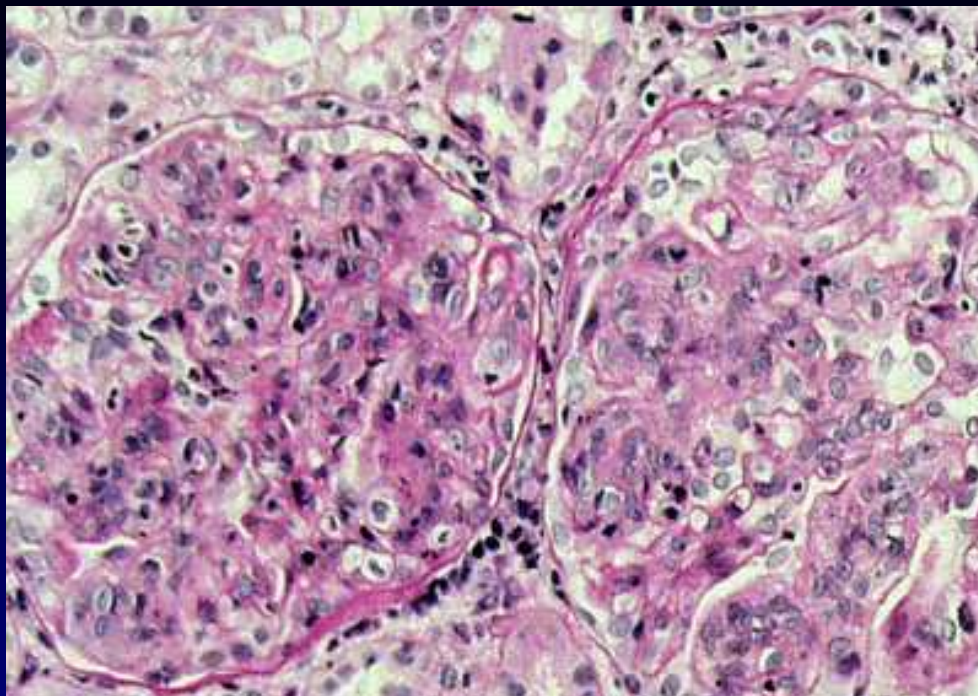


Classificazione istologica della nefrite lupica

CLASSE

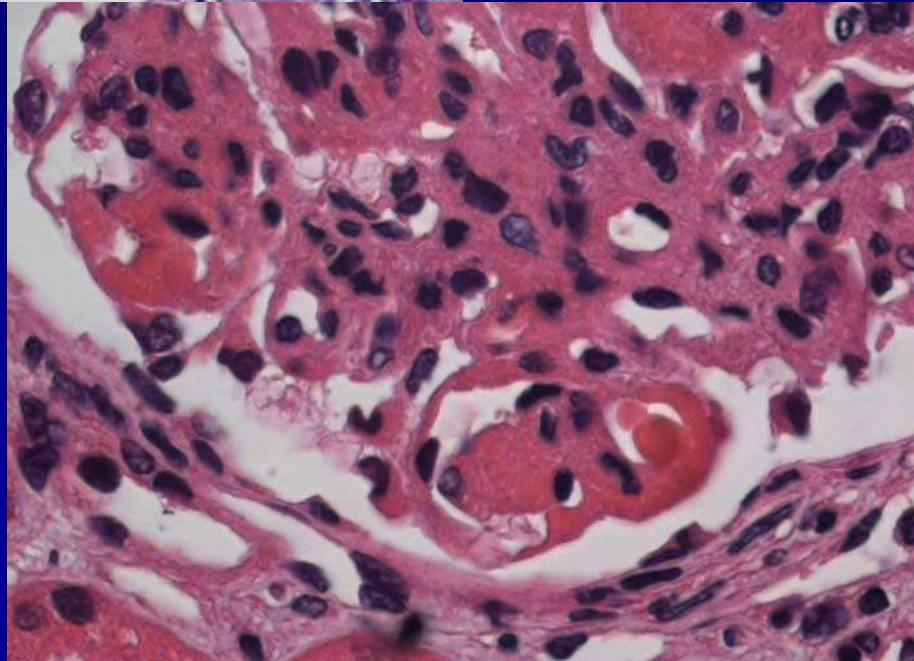
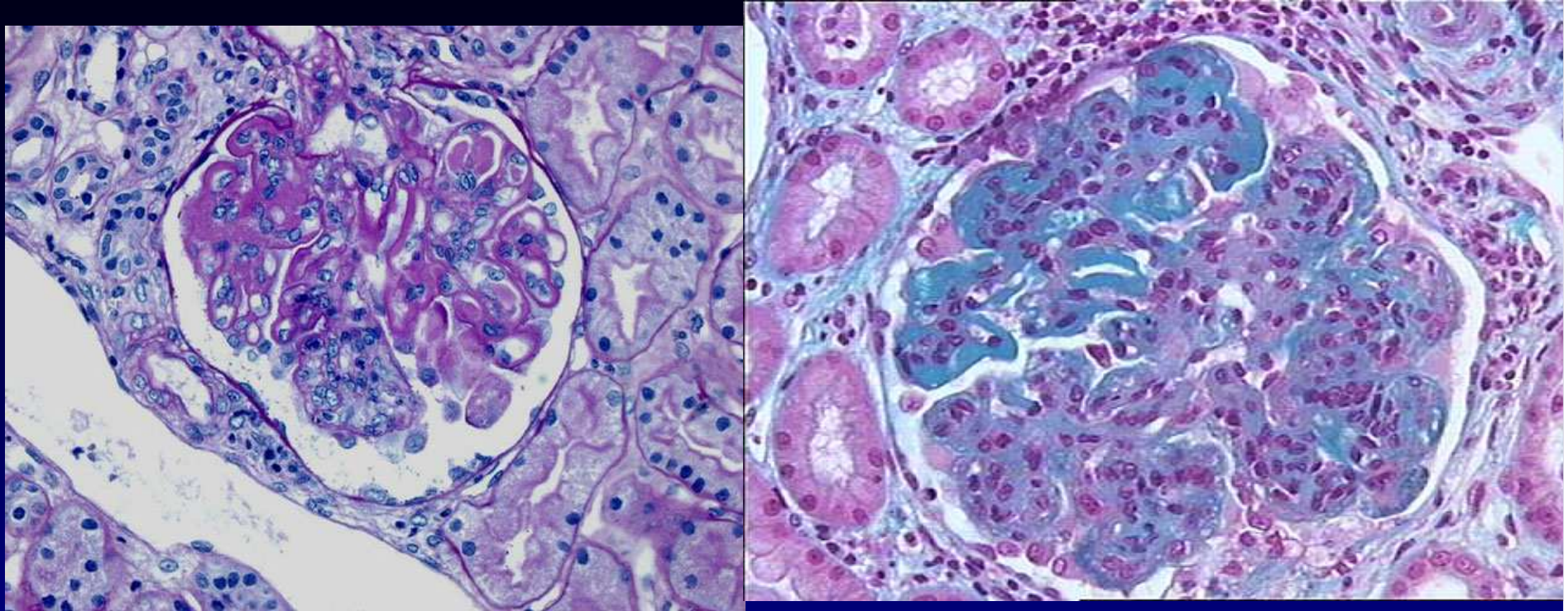
- **I Normale**
- **II GNefrite mesangiale** (MO:solamente prolif. mesangiale; IMF:depositi mesangiali IMC)
- **III GNF proliferativa focale** (MO: alla prolif. mesangiale si associano in < 50 % dei glomeruli aree focali di proliferazione intra o extracapillare e/o necrosi. IMF:depositi mesangiali e in alcuni punti anche sottoendoteliali)
- **IV G.Nefrite proliferativa diffusa**
- MO: prolif.cellulare intra o extracapillare in tutti i glomeruli, ispessimento membrane basali, talvolta necrosi.
- IMF: depositi diffusi nel mesangio , sottoendoteliali, intramembranosi)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

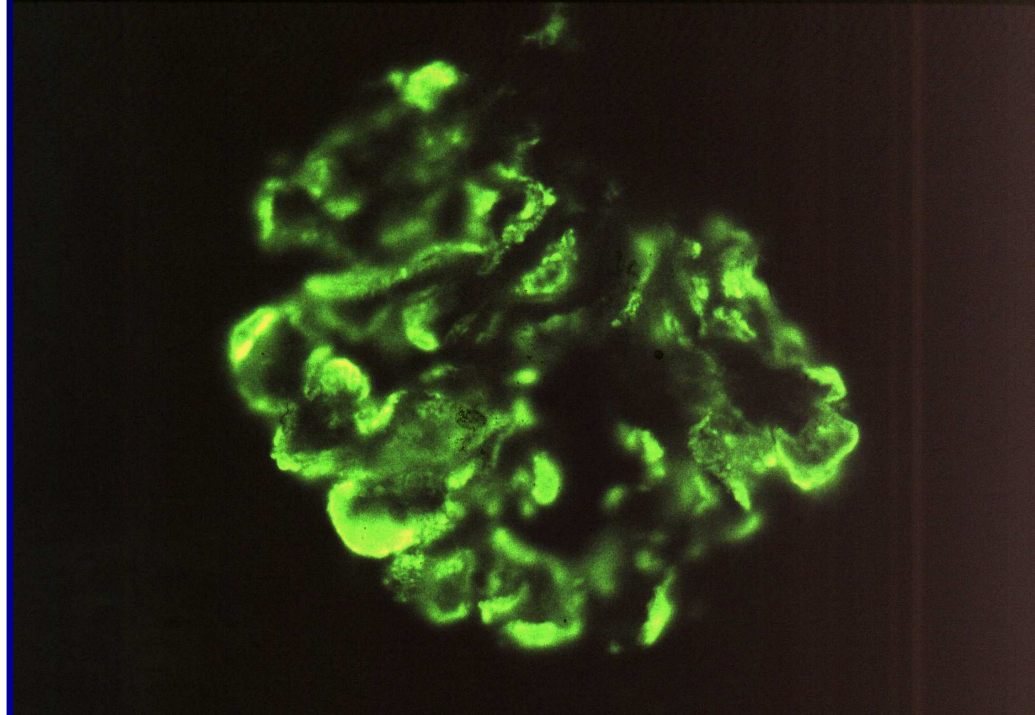
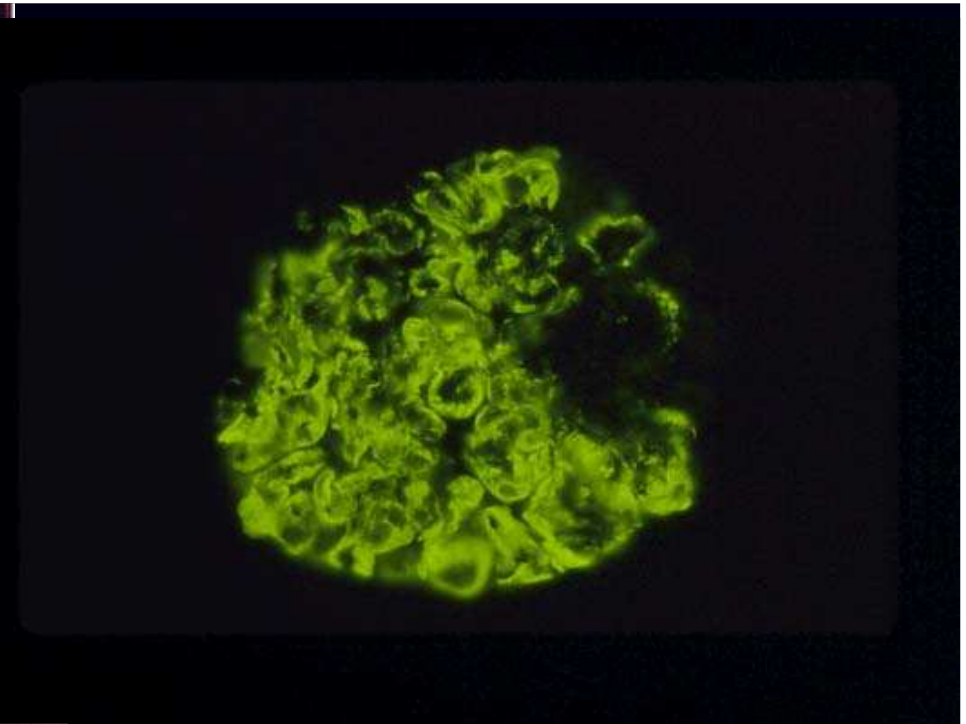
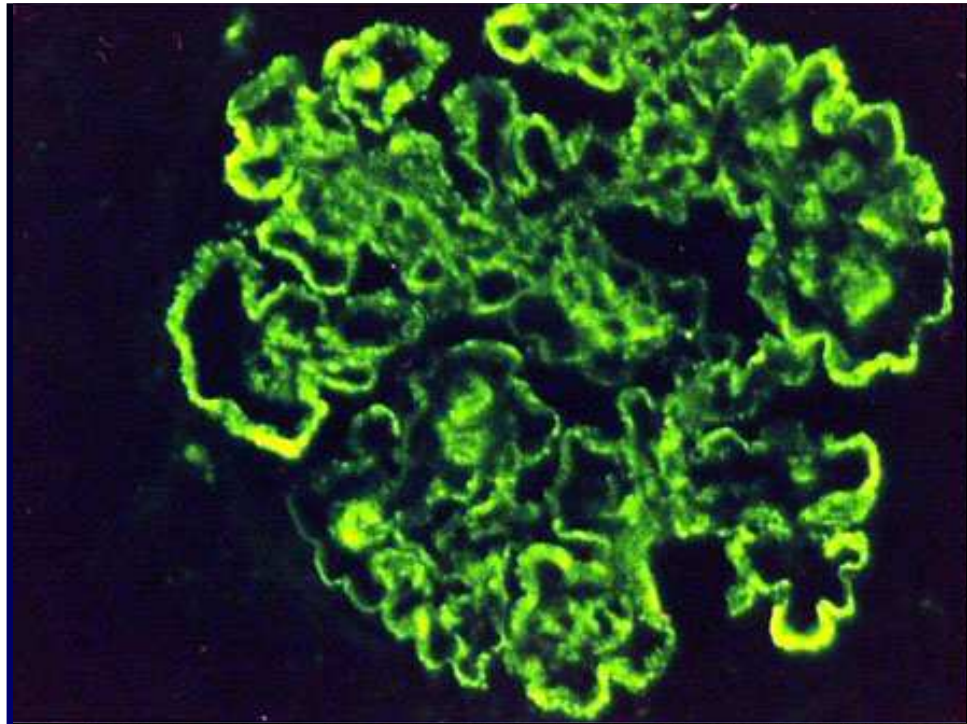


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



IgG

IgM

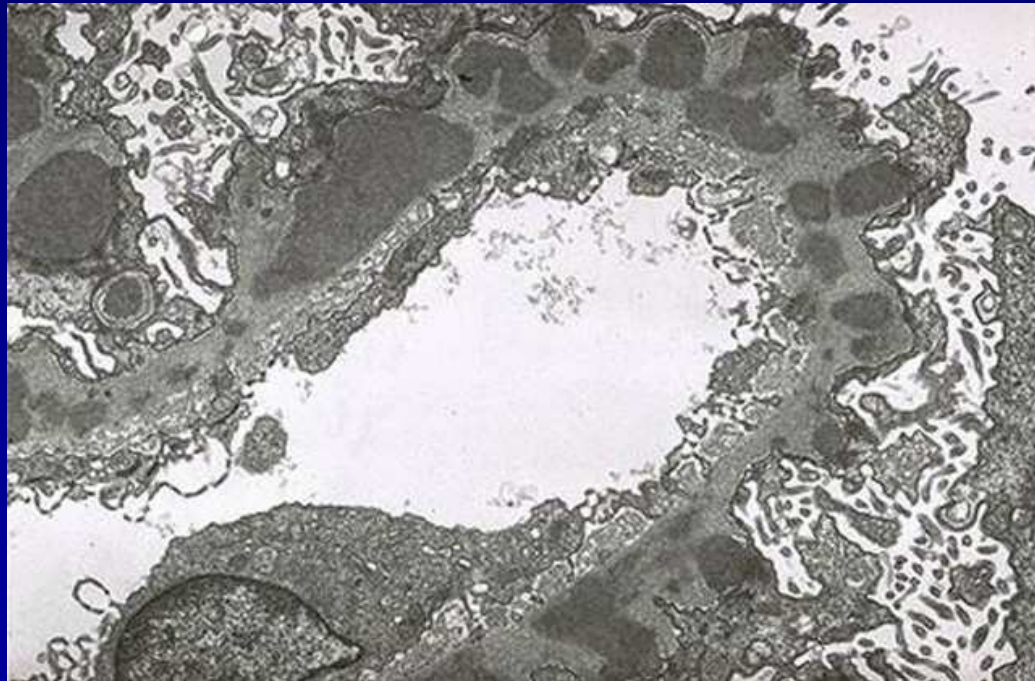
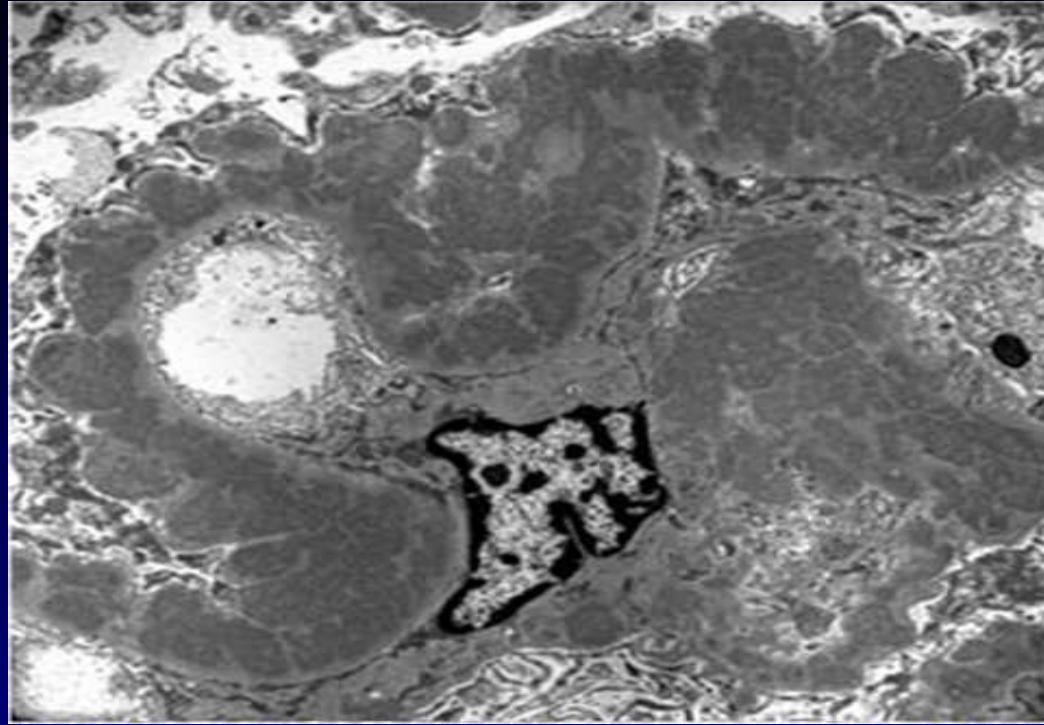
IgA

C1q

C3

C4

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



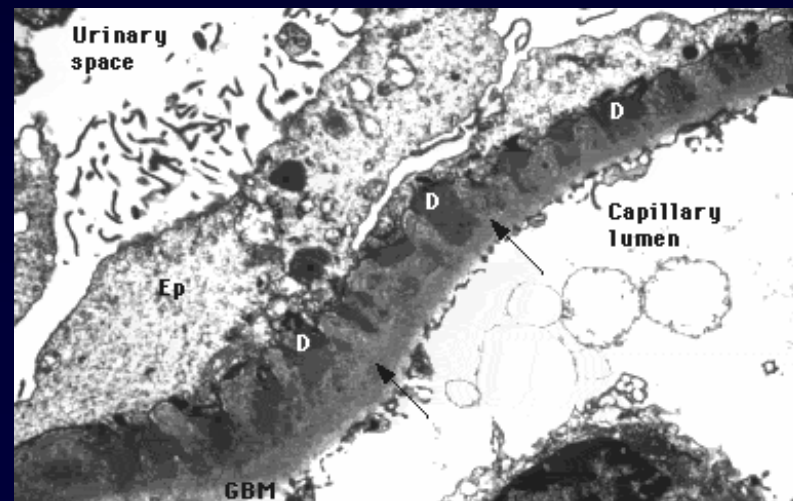
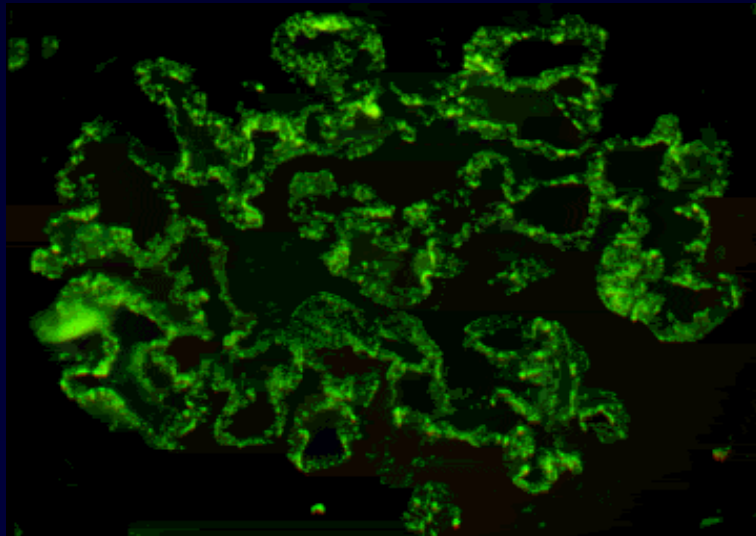
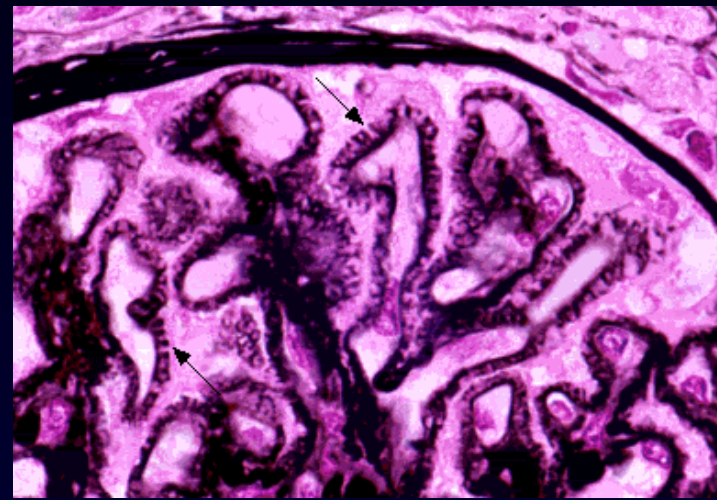
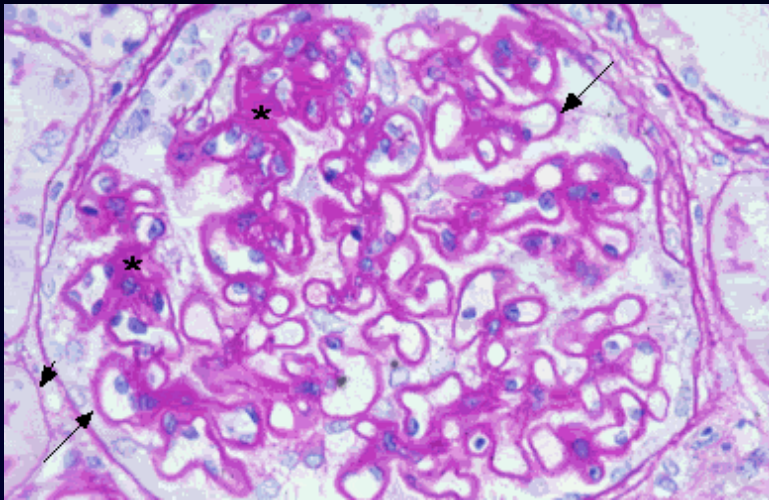
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Classificazione istologica della nefrite lupica

CLASSE

- **I Normale**
- **II GNefrite mesangiale** (MO:solamente prolif. mesangiale; IMF:depositi mesangiali IMC)
- **III GNF proliferativa focale** (MO: alla prolif. mesangiale si associano in < 50 % dei glomeruli aree focali di proliferazione intra o extracapillare e/o necrosi. IMF:depositi mesangiali e in alcuni punti anche sottoendoteliali)
- **IV GNF proliferativa diffusa** (MO:prolif.cellulare intra o extracapillare in tutti i glomeruli,ispessimento membrane basali,talvolta necrosi. IMF:depositi diffusi nel mesangio e sottoendoteliali,intramembranosi)
- **V GNF Membranosa** (MO:ispessimento generalizzato delle anse capillari. IMF: IMC solo subepiteliali)

Membranous Nephropathy



IgG ; C1q ; C3

GLOMERULONEFRITE LUPICA

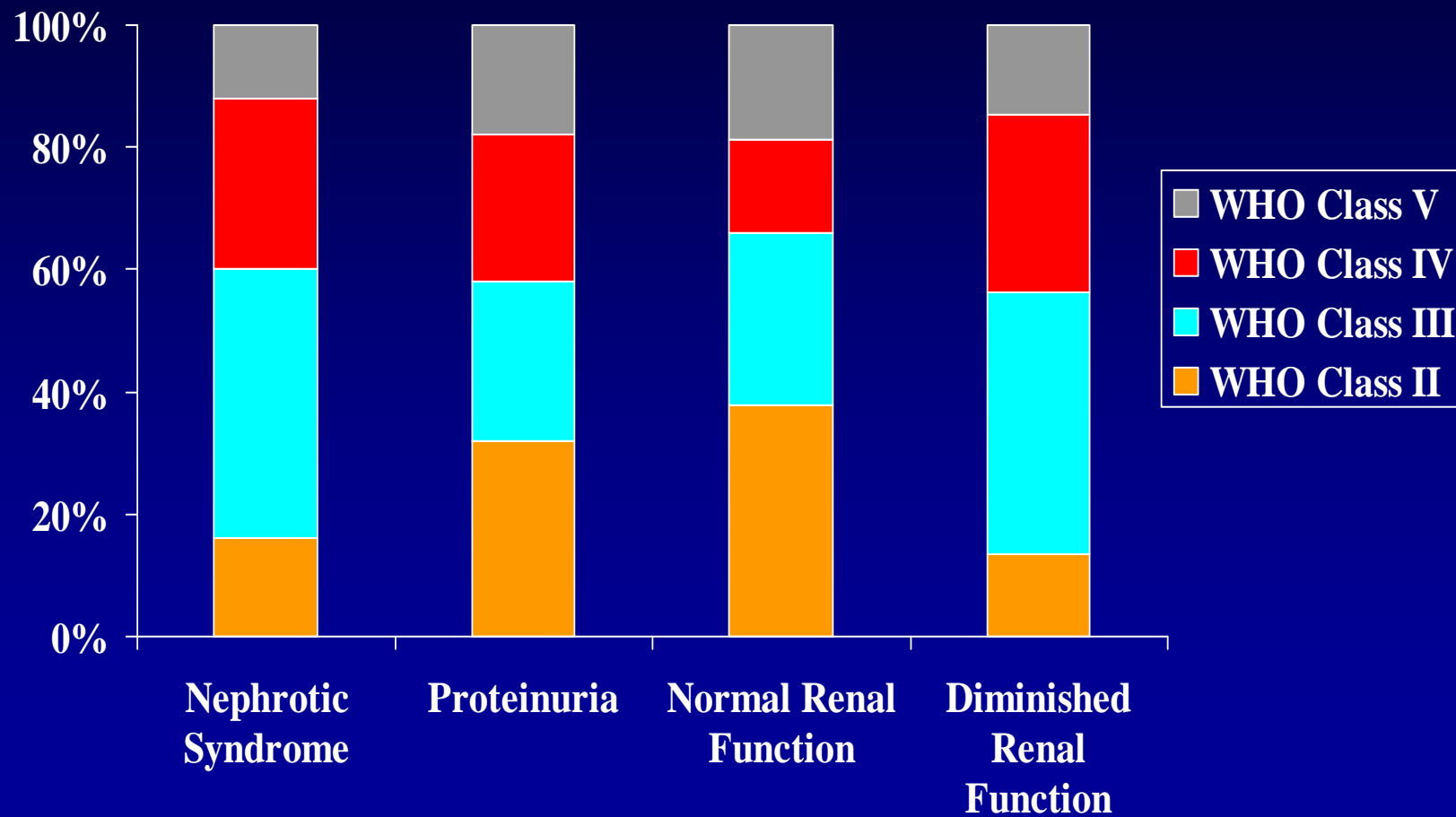
Frequenza

- glomerulonefrite proliferativa diffusa 40/60%
- glomerulonefrite proliferativa focale 10/20%
- glomerulonefrite membranosa 10/20%
- glomerulonefrite mesangiale 10/20%

MODI DI ESORDIO NEFRITE LUPICA

- SINDROME NEFROSICA (40%)
- SINDROME NEFRITICA
- ANOMALIE URINARIE (microematuria/proteinuria)
- GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

Clinicopathologic Correlations in Lupus Nephritis



SINDROME DI SCHOENLEIN-HENOCH

E' UNA MALATTIA SISTEMICA CARATTERIZZATA
DA UN INTERESSAMENTO:

- CUTANEO (PORPORA)
- ARTICOLARE (ARTRALGIE)
- ADDOMINALE (DOLORI ADDOMINALI, MELENA)
- RENALE (Nel 50 – 70% dei casi)

E' PIU' FREQUENTE NELL'ETA' PEDIATRICA

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

SINDROME DI SCHOENLEIN-HENOCH

PATOGENESI

- INFEZIONI BATTERICHE O VIRALI
- ANTIGENI ALIMENTARI
- FARMACI
- VACCINAZIONI



ABNORME PRODUZIONE DI IgA
(in soggetti geneticamente predisposti)



FORMAZIONE DI IMMUNOCOMPLESSI IgA



DEPOSIZIONE :

Nei capillari cutanei e intestinali → Vasculite

Nel mesangio e capillari glomerulari → G.nefrite

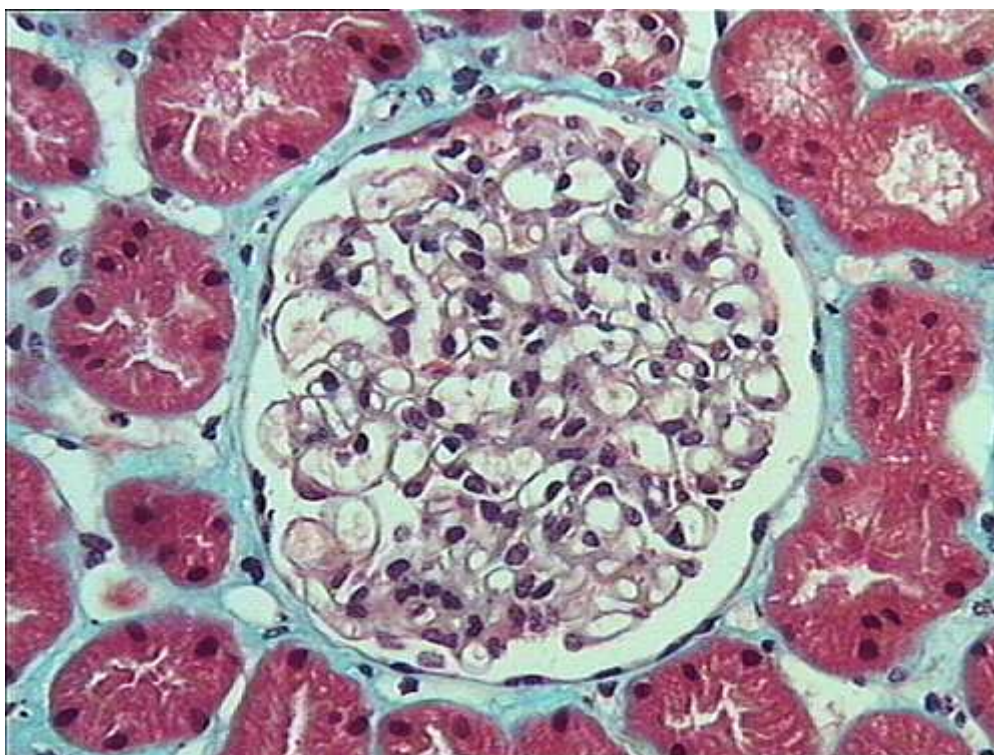
SINDROME DI SCHOENLEIN-HENOCH

Manifestazioni Renali

- * Microematuria
- * Macroematuria
- * Proteinuria
- * Sindrome Nefrosica
- * Sindrome Nefritica
- * Insufficienza Renale Rapidamente evolutiva

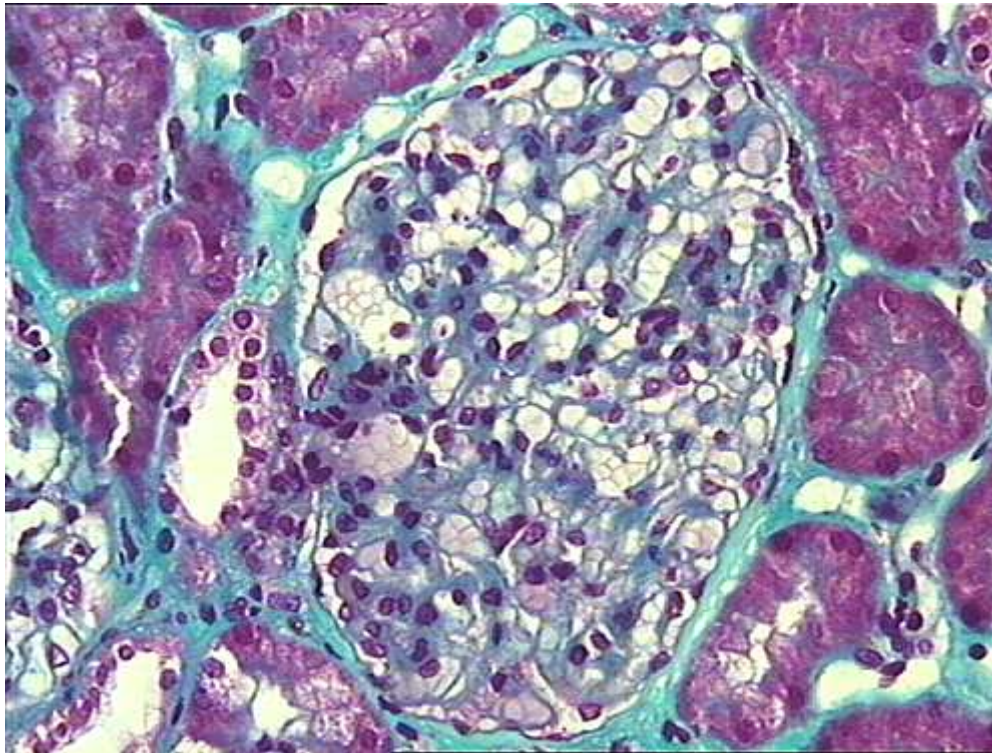
(correlazioni con quadro istologico)

Glomerulonefrite in corso di sindrome di Schönlein-Henoch



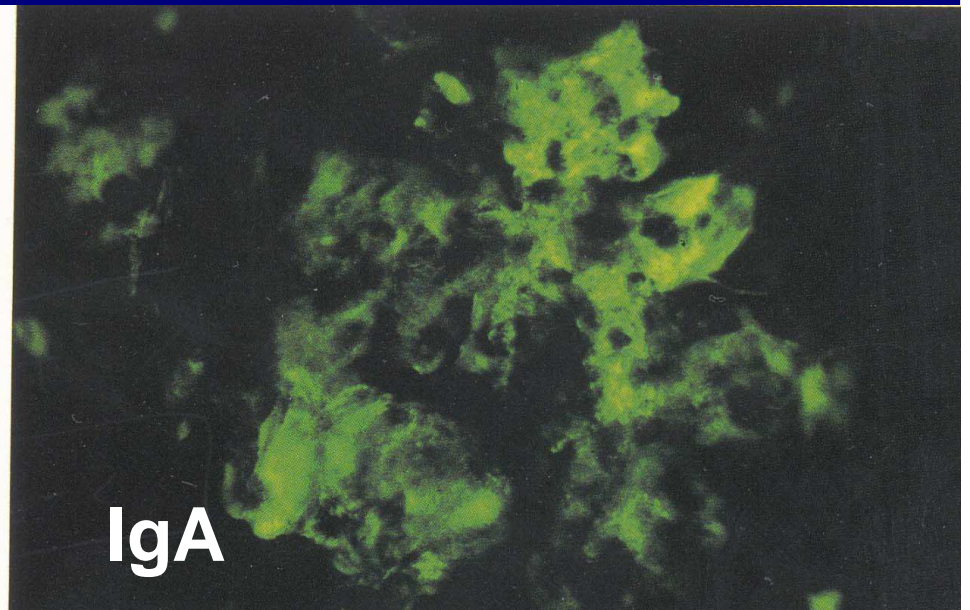
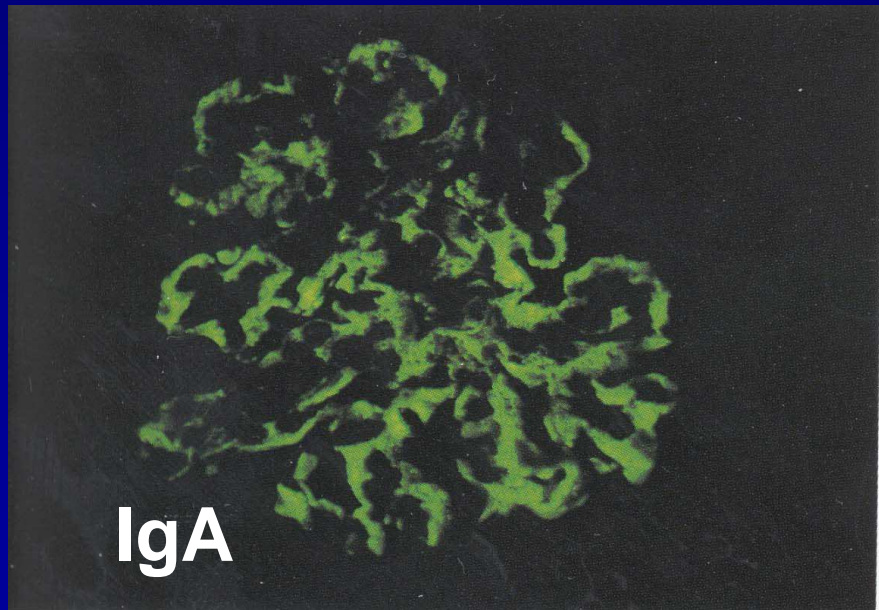
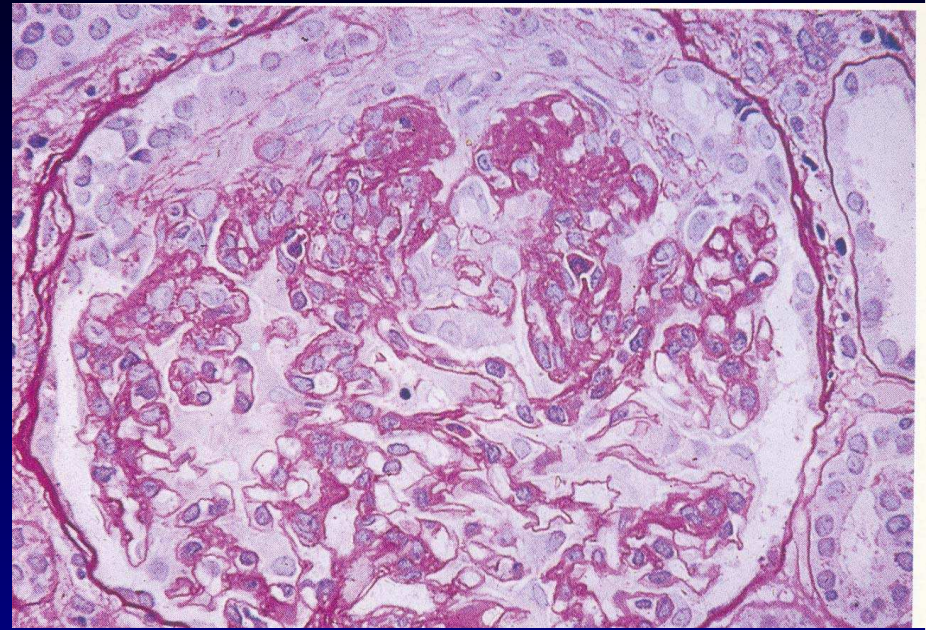
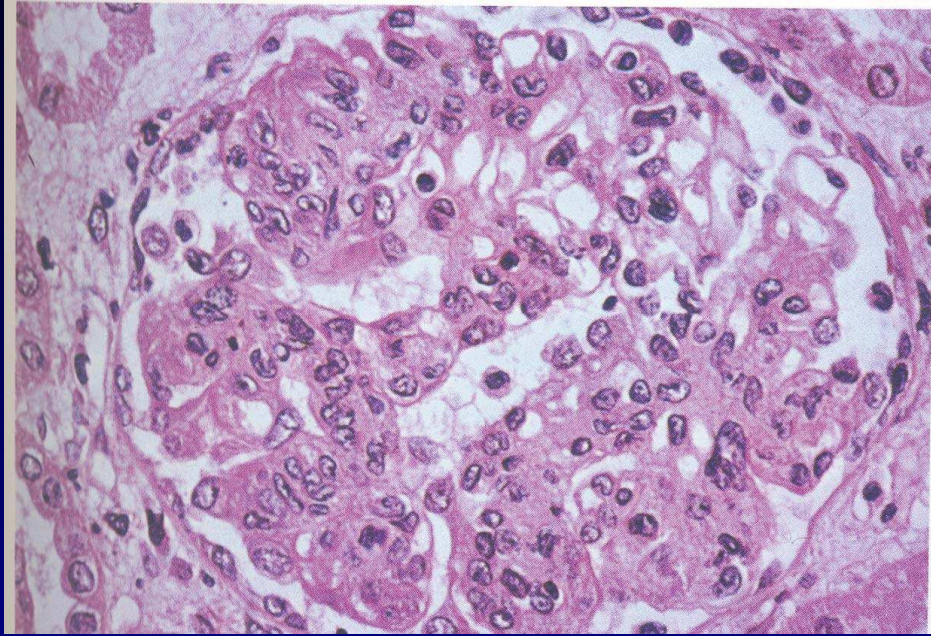
CLASSE I: glomeruli possono presentare delle alterazioni minime ed apparire praticamente normali.

Glomerulonefrite in corso di sindrome di Schönlein-Henoch

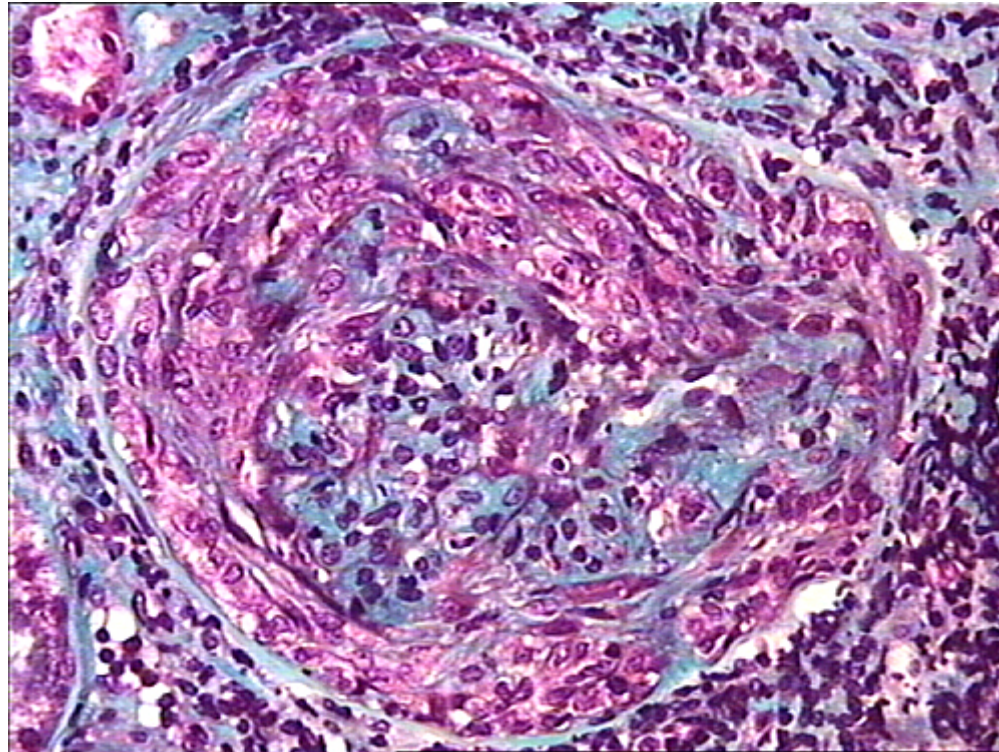


CLASSE II: Un quadro morfologico abbastanza comune è caratterizzato da una proliferazione puramente mesangiale focale e segmentaria di modesta entità.

Sindrome di S-Henoch



Glomerulonefrite in corso di sindrome di Schönlein-Henoch



Le semilune circonferenziali floride con compressione flocculare marcata possono essere presenti nell'80-100% dei glomeruli.

CRIOGLOBULINEMIA

Malattia sistemica legata alla presenza nel siero di immunoglobuline che precipitano alla temperatura di 4 gradi

CLASSIFICAZIONE DELLE CRIOGLOBULINEMIE

In base alla composizione del crioprecipitato si distinguono TRE tipi di crioglobuline

* TIPO I

Costituita da una singola immunoglobulina monoclonale : IgG,IgA,IgM,Bence Jones (associata a malattie linfoproliferative)

* TIPO II

Si ritrovano due immunoglobuline : IgG policlonale e IgM monoclonale con attività anti IgG

(Epatite C ; malattie linfoproliferative)

* TIPO III

Si ritrovano due immunoglobuline entrambe policlonali : IgG , IgM

(M. immunologiche, Epatite C , Essenziale)

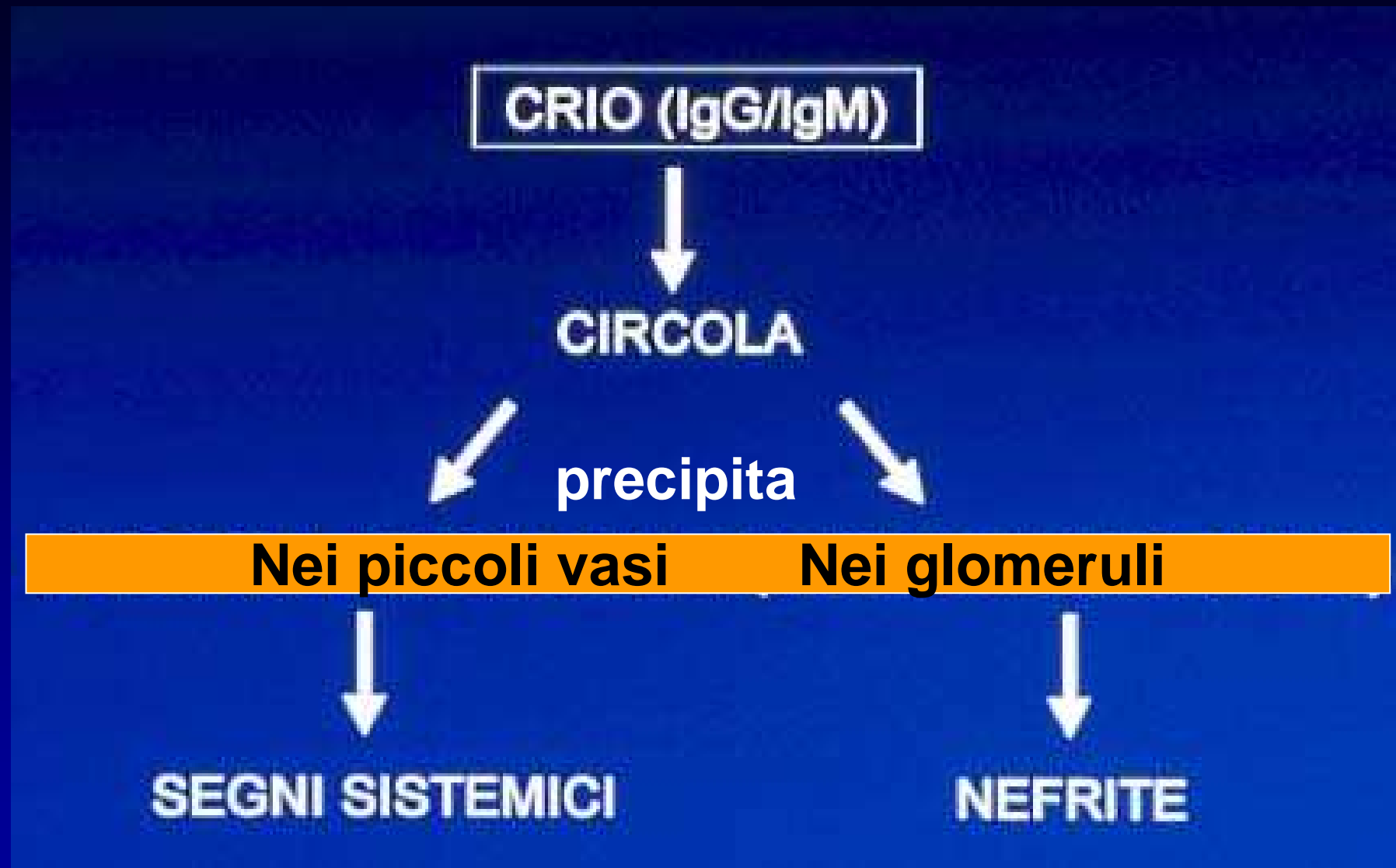


PATOGENESI CRIOGLOBULINEMIA

IgG (Antigene) - IgM (Anticorpo)

IgM MONOCLONALE CHE HA UNA ATTIVITA' ANTICORPALE CONTRO IgG PROVIENE DA UNA ABNORME PROLIFERAZIONE DI UN CLONE CELLULARE LINFOCITI B PROBABILMENTE COME CONSEGUENZA DI UNA INFEZIONE VIRALE CRONICA O DI UNA MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA





MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA CRIOGLOBULINEMIA

A) SINTOMATOLOGIA EXTRARENALE

ASTENIA, FEBBRE, MIALGIE, ARTRALGIE

PORPORA (soprattutto a. inferiori)

EPATO-SPLENOMEGALIA

COLICHE ADDOMINALI

NEUROPATIA PERIFERICA

MULTICENTER STUDY ON HEPATITIS C VIRUS-RELATED CRYOGLOBULINEMIC GLOMERULONEPHRITIS

Roccatello D et al Am. J. Kidney Dis. 2007

Quadro Sistemico

%

Porpora	66 %
Artralgie	39
Febbre	16
Neuropatia	10
Addominalgie	8
Astenia	6

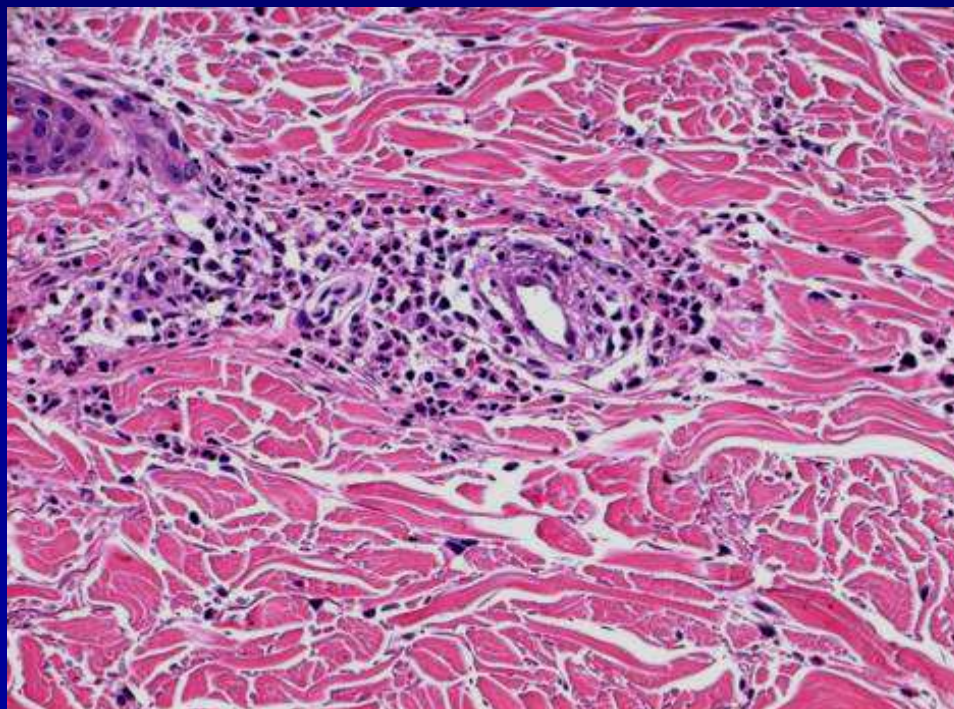
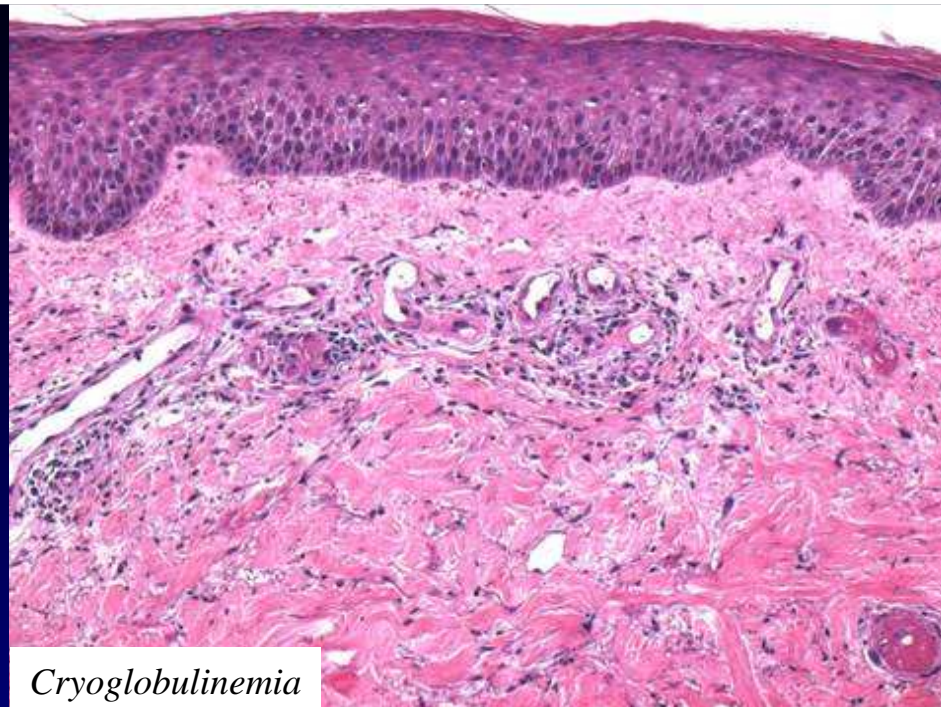
crioglobulinemia



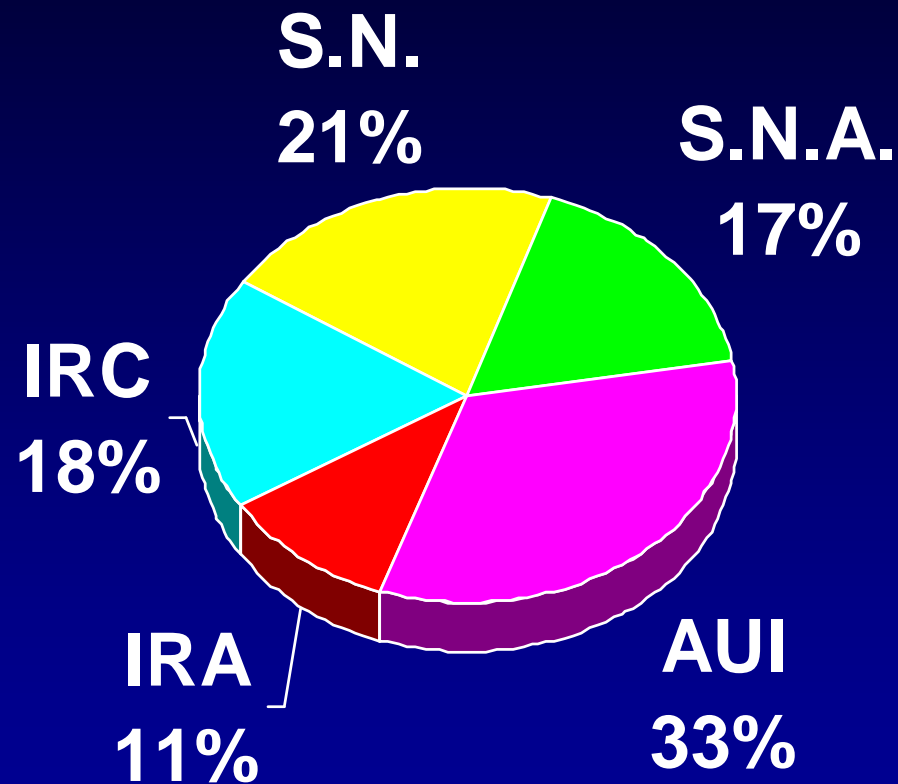
© 2003, Elsevier Limited. All rights reserved.



© 2003, Elsevier Limited. All rights reserved.

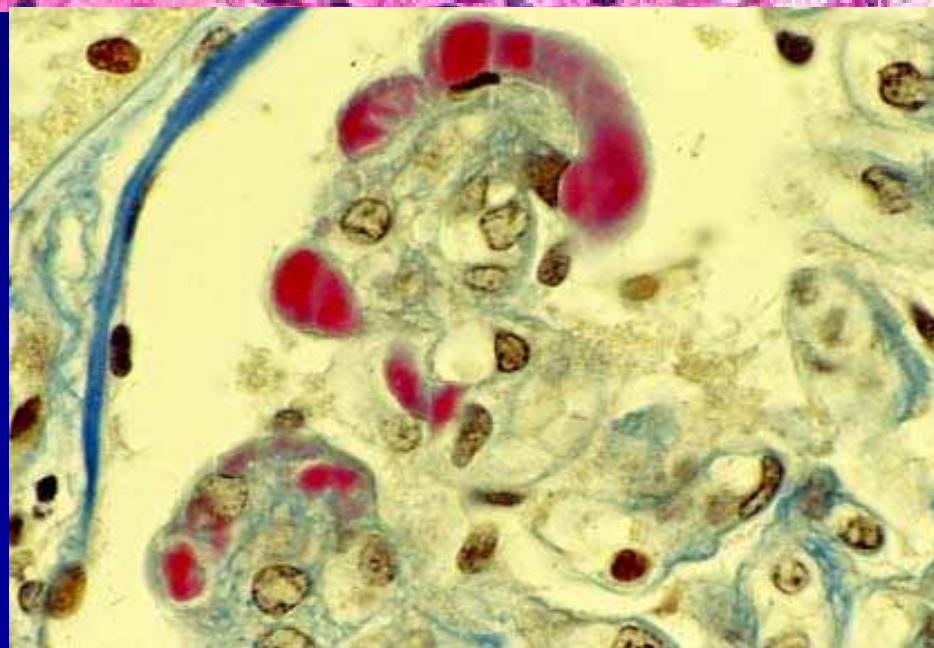
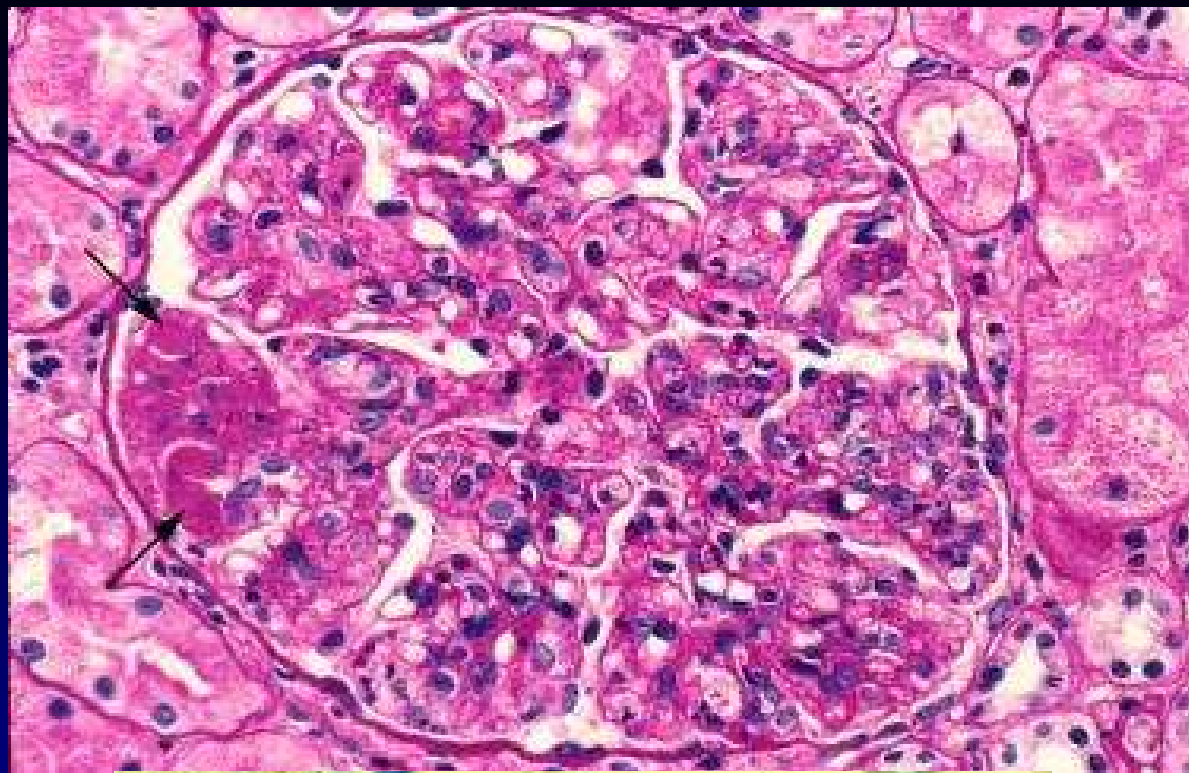


MANIFESTAZIONI RENALI DELLA CRIOGLOBULINEMIA



Gruppo italiano di immunopatologia renale, AJKD, 2007

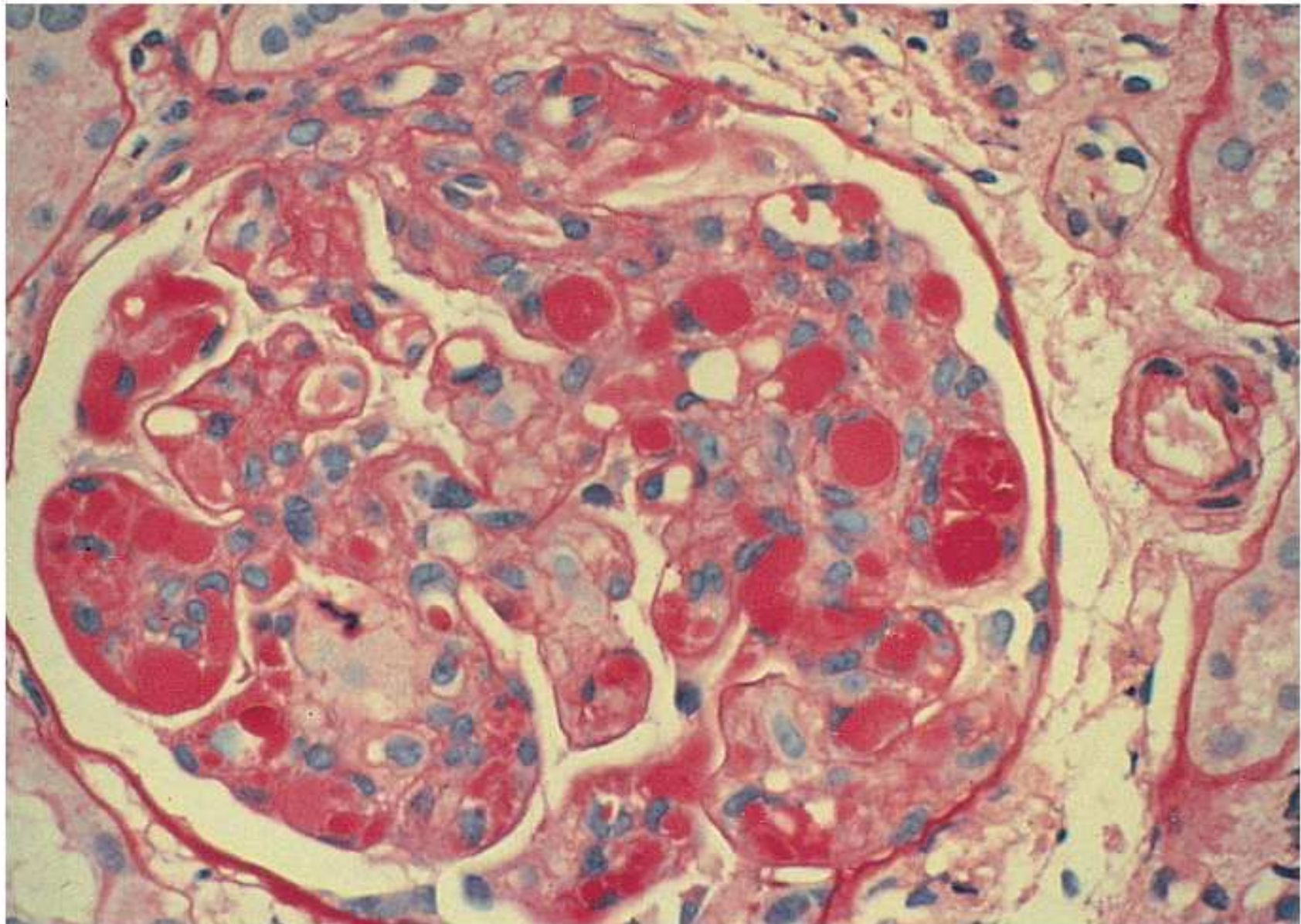
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

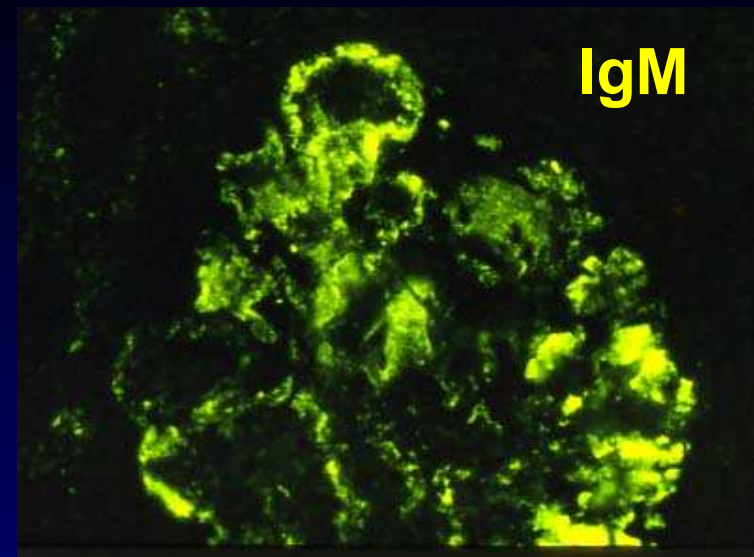
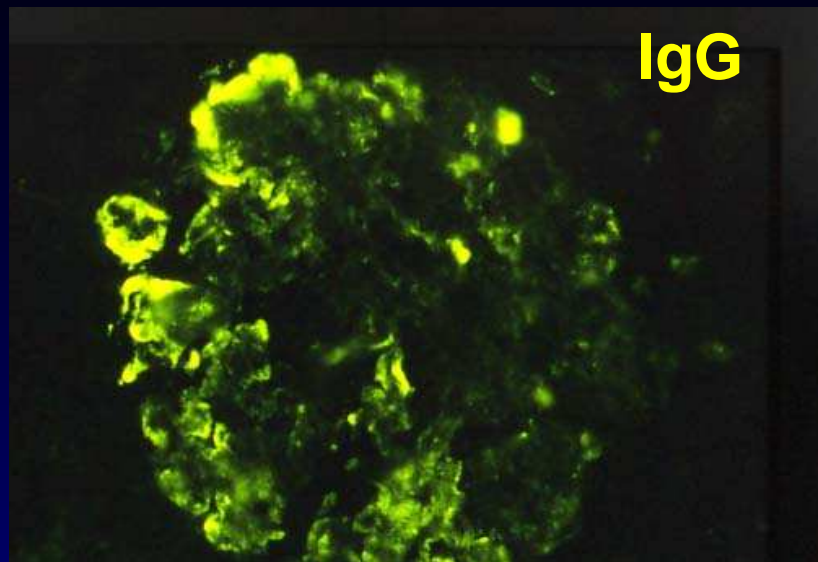
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

G.Nefrite Crioglobulinemica



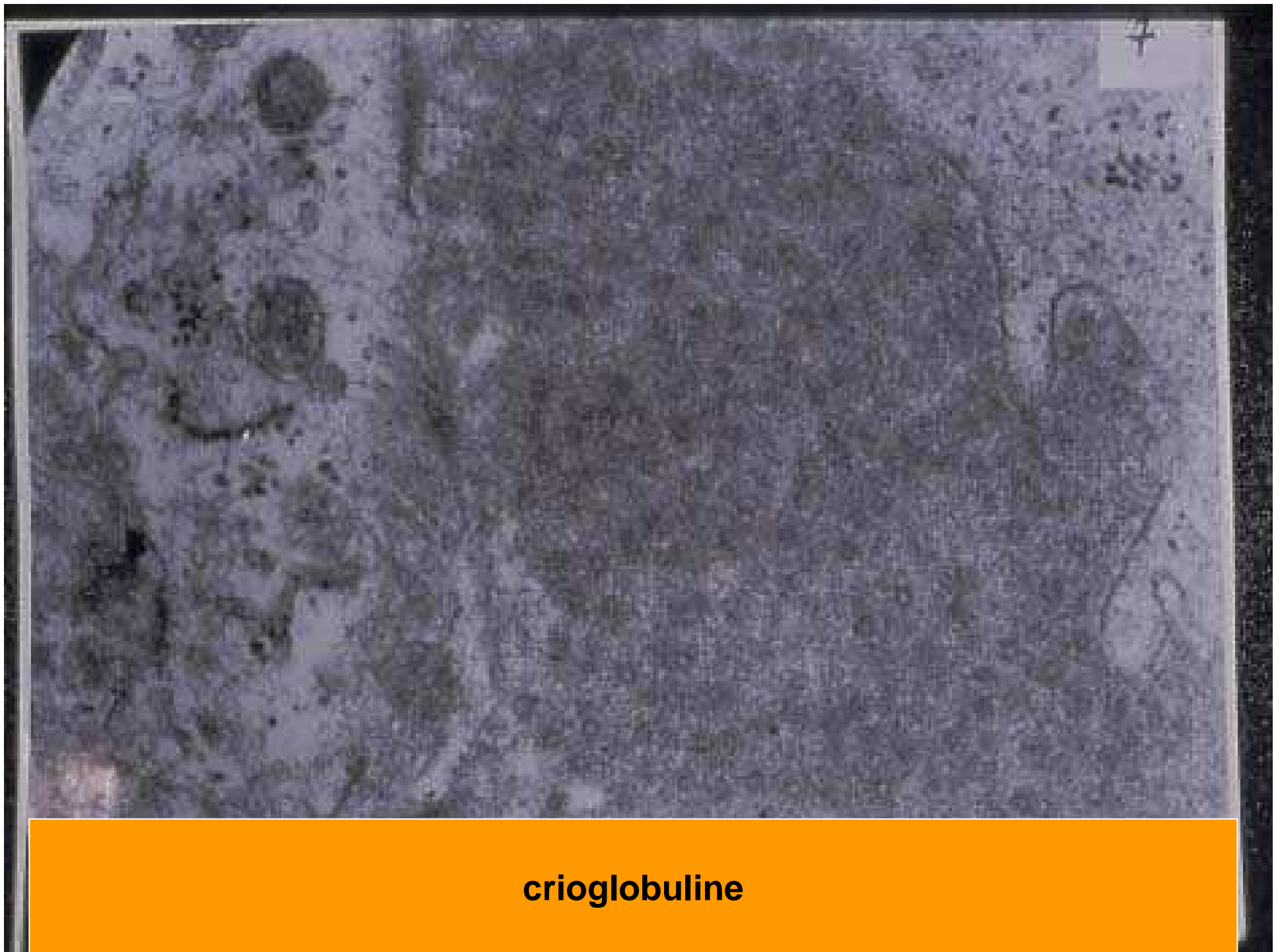
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



crioglobuline

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

AMILOIDOSI

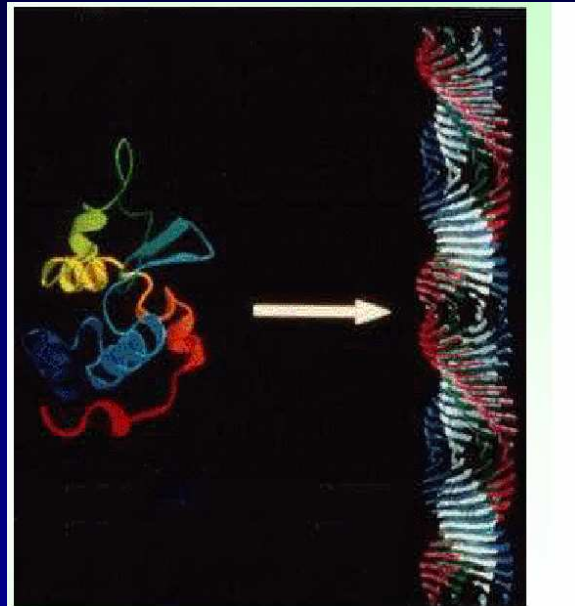
E' UNA MALATTIA SISTEMICA
CARATTERIZZATA DALLA DEPOSIZIONE IN
DIVERSI ORGANI DI UNA SOSTANZA
AMORFA CHIAMATA AMILOIDE PER LA
SUA SOMIGLIANZA CON L'AMIDO NELLE
COLORAZIONI ISTOLOGICHE

SEDI DI DEPOSIZIONE DELL'AMILOIDE

POLIVISCERALE:

- CUORE
- FEGATO
- MILZA
- INTESTINO
- LINGUA
- SISTEMA NERVOSO
- RENE

L'**AMILOIDE** E' COSTITUITA DA **PROTEINE** CHE
PER MOTIVI ANCORA IN PARTE SCONOSCIUTI
ASSUMONO UNA COSTITUZIONE **FIBRILLARE**



L'**ORIGINE** DI QUESTE PROTEINE E' **DIVERSA**
A SECONDA DELLA MALATTIA DI BASE

TIPO	MALATTIA	PROTEINA
AL	<ul style="list-style-type: none">• A. PRIMITIVA• A. SECONDARIA A MIELOMA	CATENE LEGGERE
AA	<ul style="list-style-type: none">• A. SECONDARIA A: MALATTIE INFETTIVE CR. (tbc, bronchiectasie, ecc) M. INFIAMMATORIE CR. (a. reumatoide, m. Crohn, ecc)	PROTEINA AA

Origine

- I macrofagi sono capaci di agire su vari precursori proteici dell'amiloide, digerendoli parzialmente e convertendoli in fibrille tutte di aspetto simile

AMILOIDE AL

CLONE PLASMACELLULARE ANOMALO



ECCESSIVA PRODUZIONE DI CATENE LEGGERE



PARZIALE DEGRADAZIONE DA PARTE DEI MACROFAGI



TRASFORMAZIONE IN PROTEINE FIBRILLARI

AMILOIDE AA

STIMOLO INFETTIVO O INFIAMMATORIO CRONICO



AUMENTATA SINTESI EPATICA DI S.A.A.



DEGRADAZIONE INCOMPLETA NEI MACROFAGI



FORMAZIONE DI PROTEINE FIBRILLARI

AMILOIDOSI: MANIFESTAZIONI RENALI

- SINDROME NEFROSICA 80%
- PROTEINURIA 20%

EVOLUZIONE VELOCE VERSO LA
INSUFFICIENZA RENALE

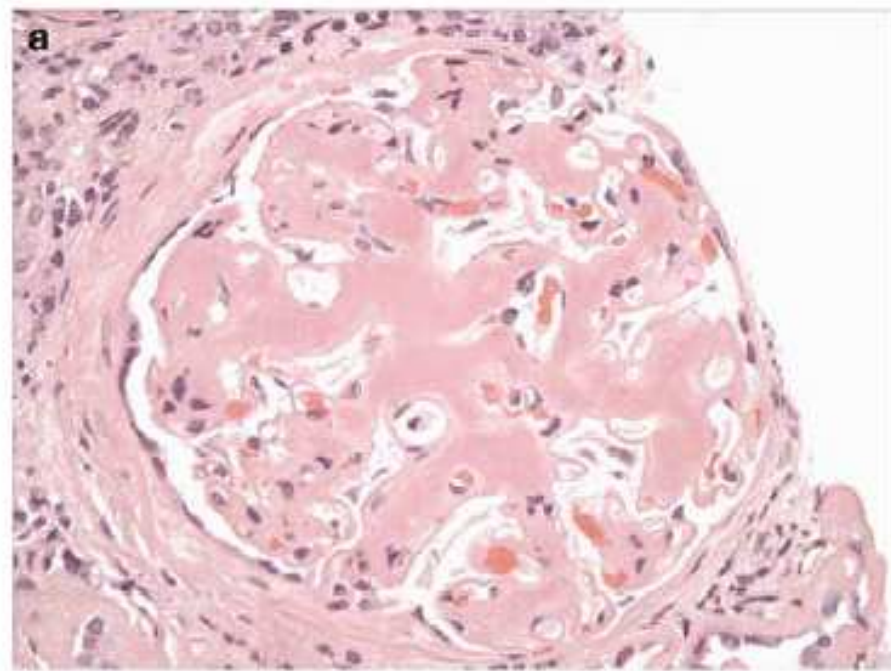
AMILOIDOSI: PATOLOGIA RENALE

AMILOIDE DEPOSITATA NEI:

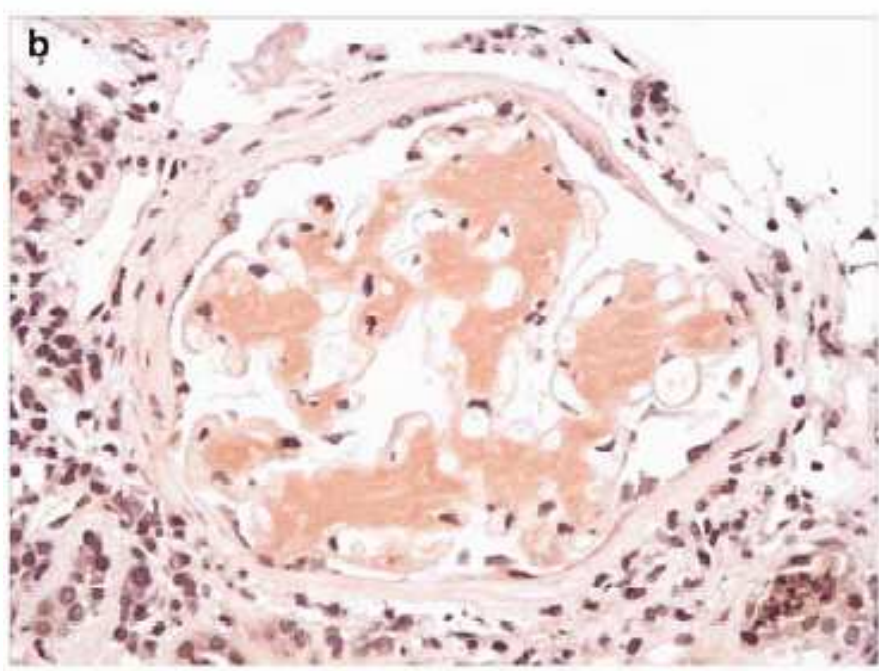
- GLOMERULI
- PARETE DEI VASI
- INTERSTIZIO

ROSSO CONGO - TIOFLAVINA - M. ELETTR.

amiloidosi

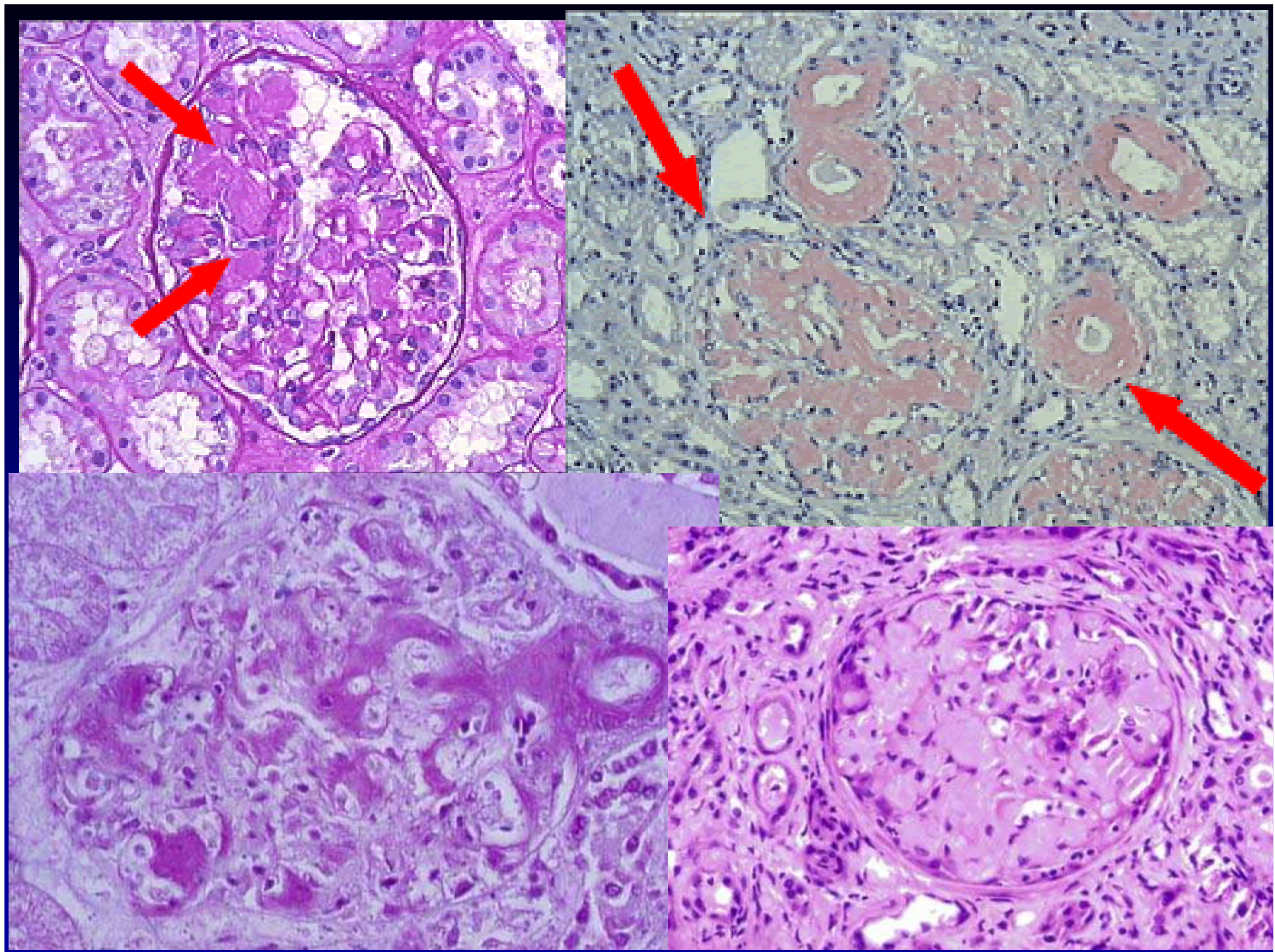


E-eosina



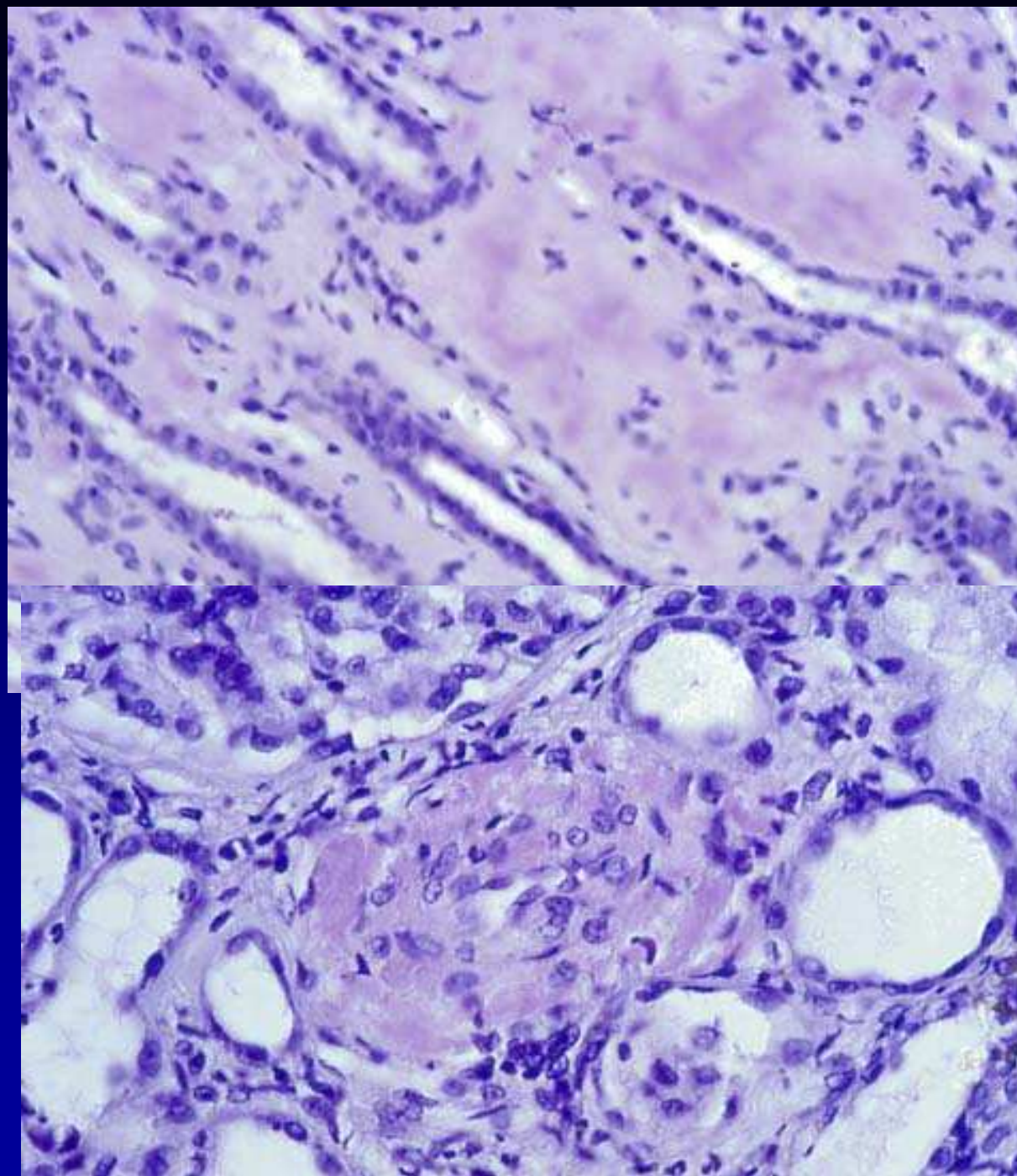
Rosso Congo

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

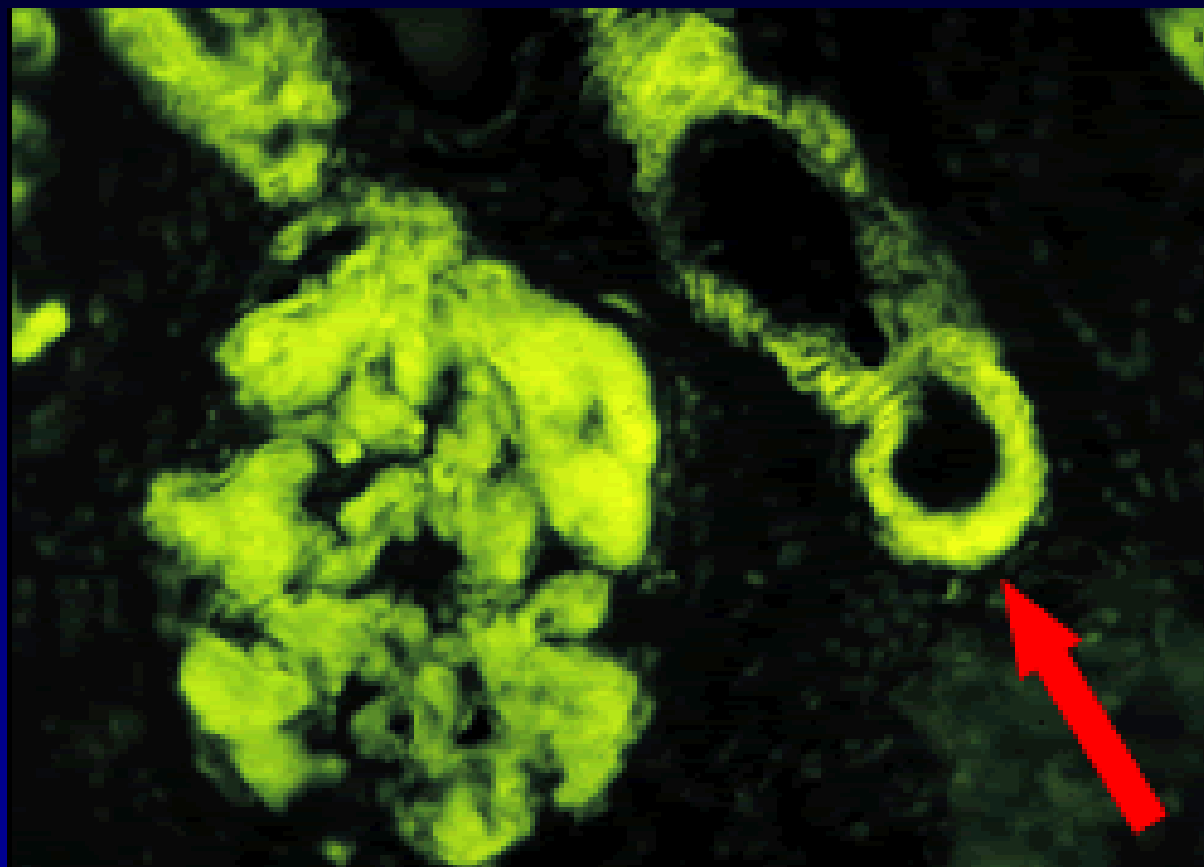


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

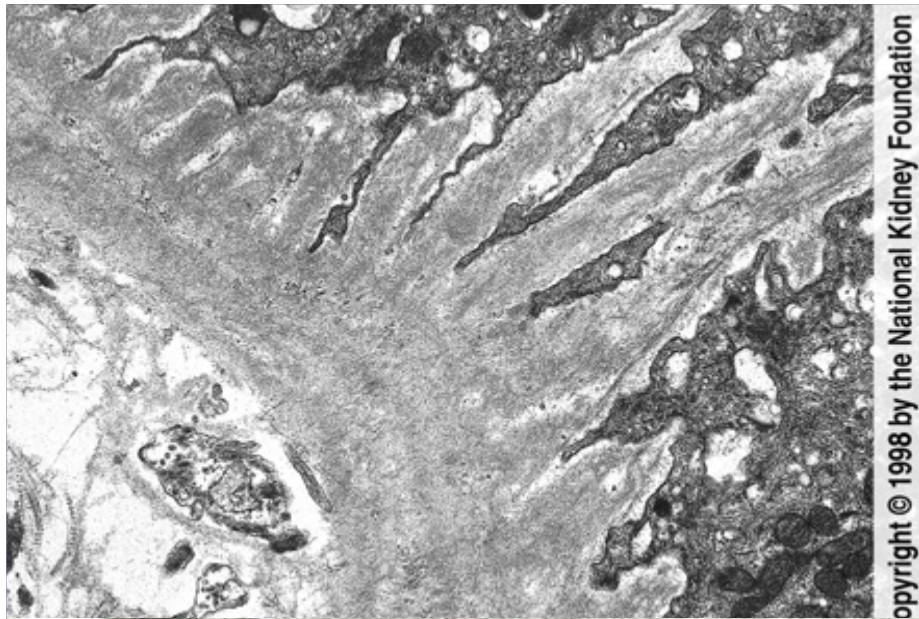


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

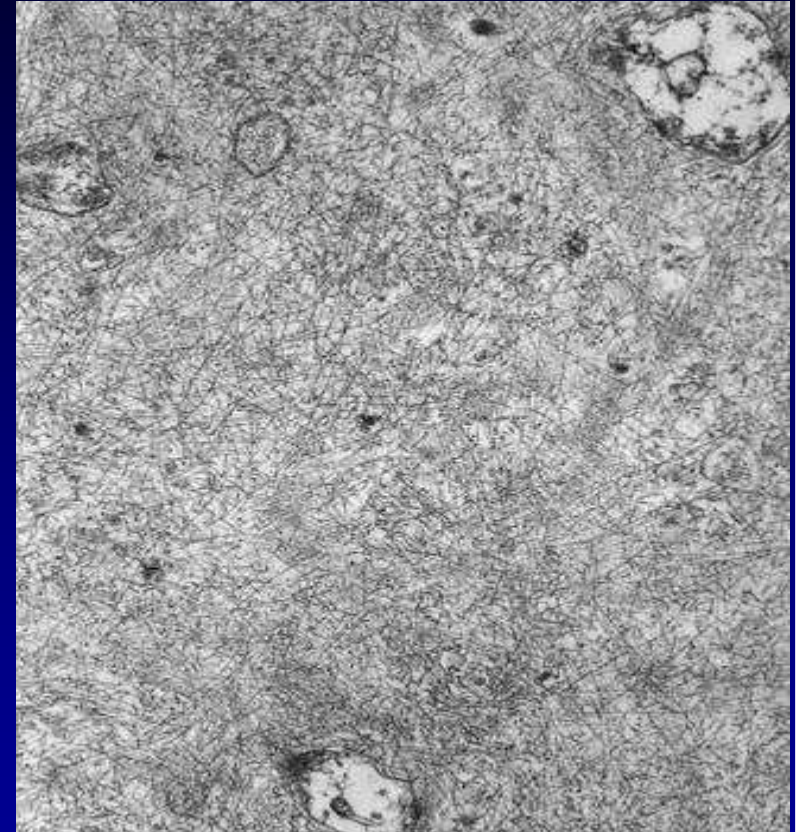
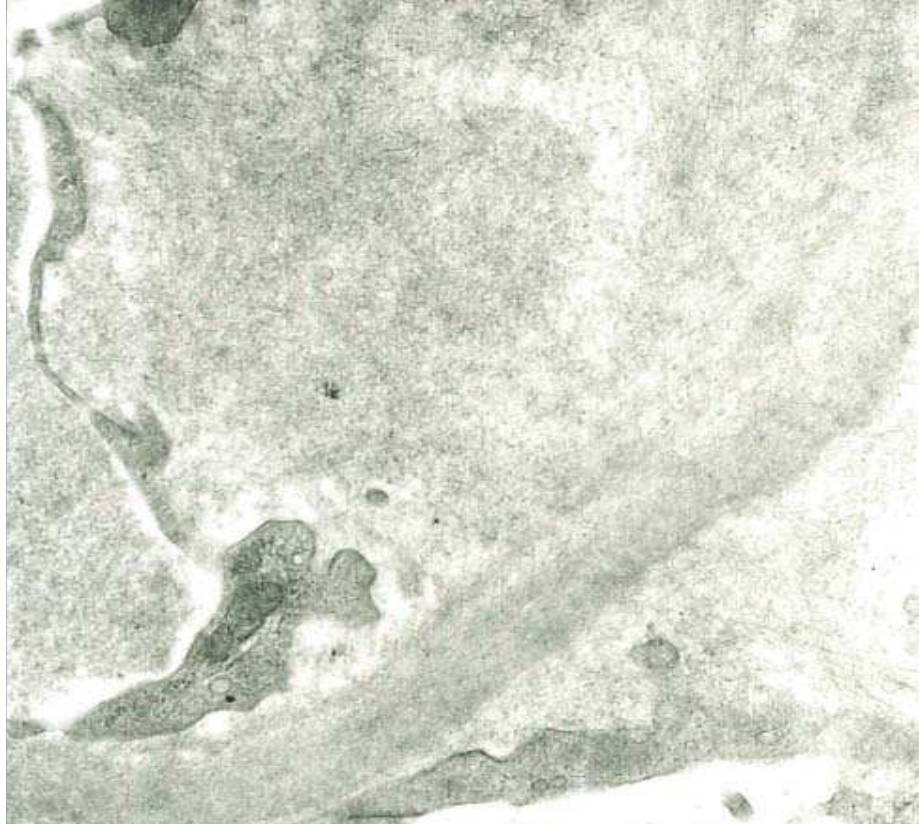


Tioflavina T

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



copyright © 1998 by the National Kidney Foundation

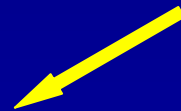
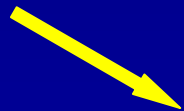


Copyright © 1998 by the National Kidney Foundation

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

MIELOMA

PROLIFERAZIONE NEOPLASTICA DI UN CLONE
PLASMACELLULARE



DANNO RENALE

MIELOMA

PROLIFERAZIONE NEOPLASTICA DI UN CLONE
PLASMACELLULARE

OSTEOLISI



IPERCALCEMIA

DANNO RENALE

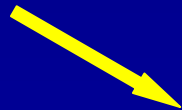
MIELOMA

PROLIFERAZIONE NEOPLASTICA DI UN CLONE
PLASMACELLULARE

OSTEOLISI

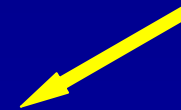


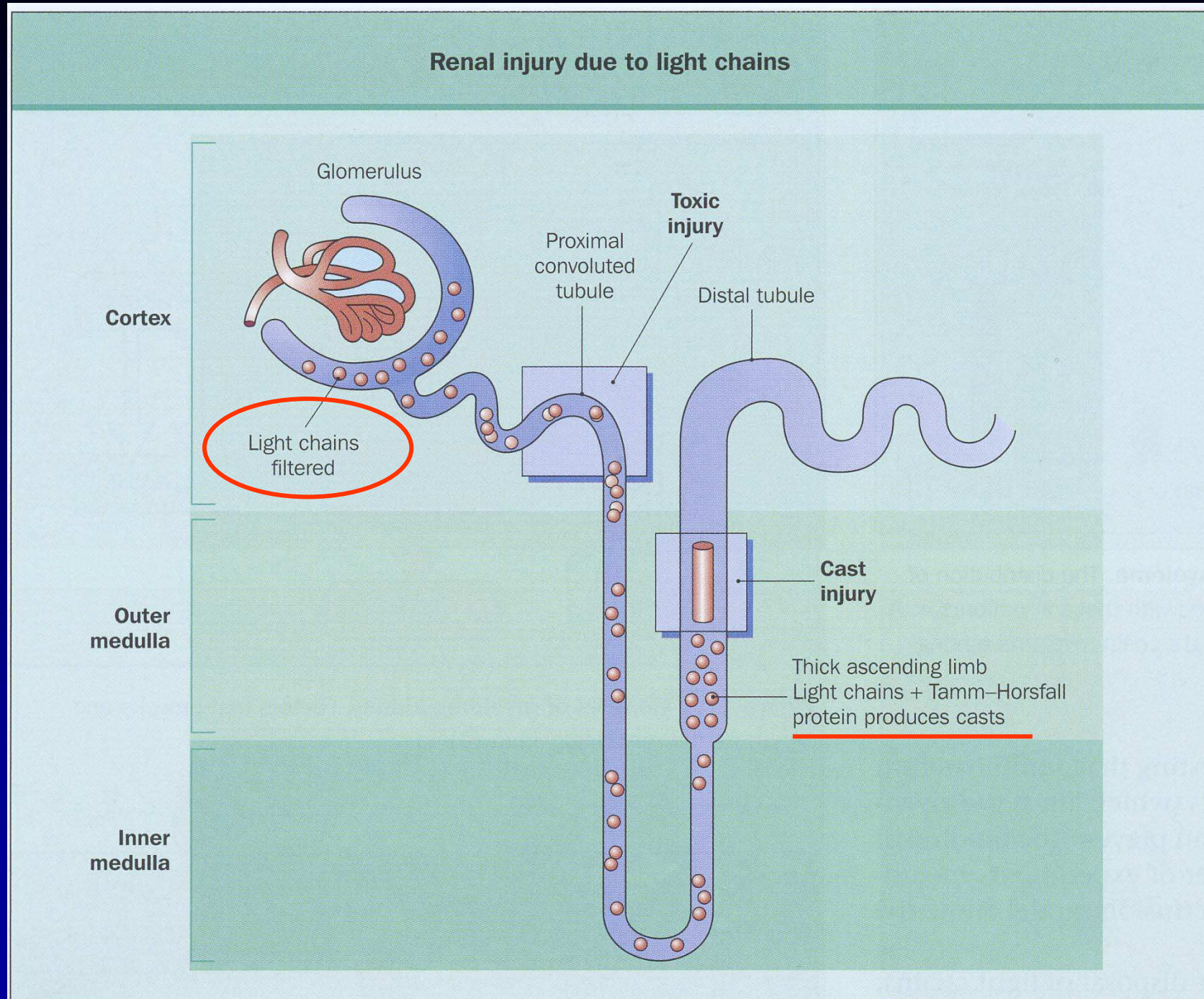
IPERCALCEMIA



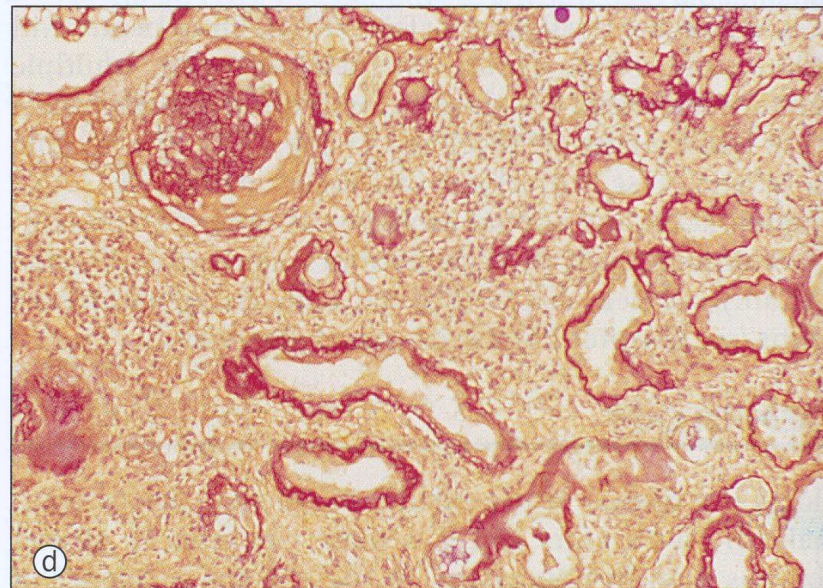
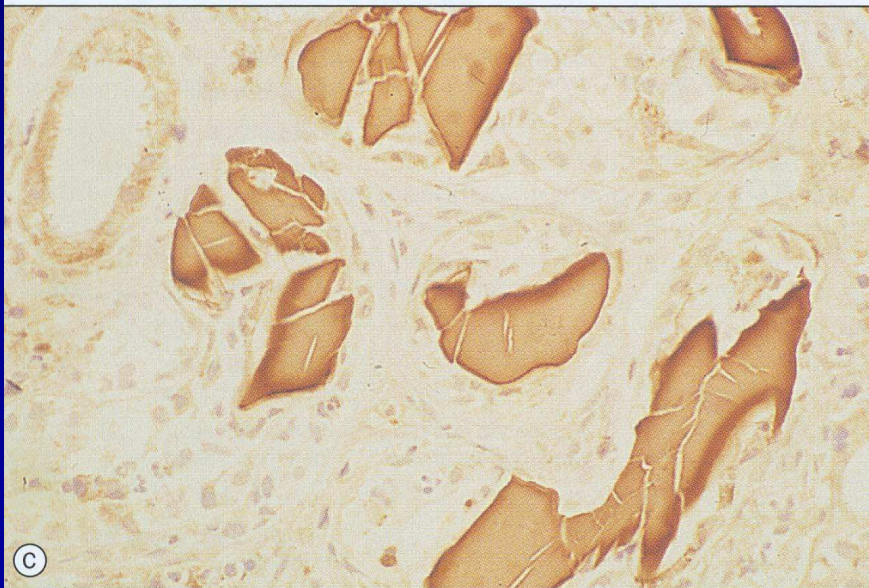
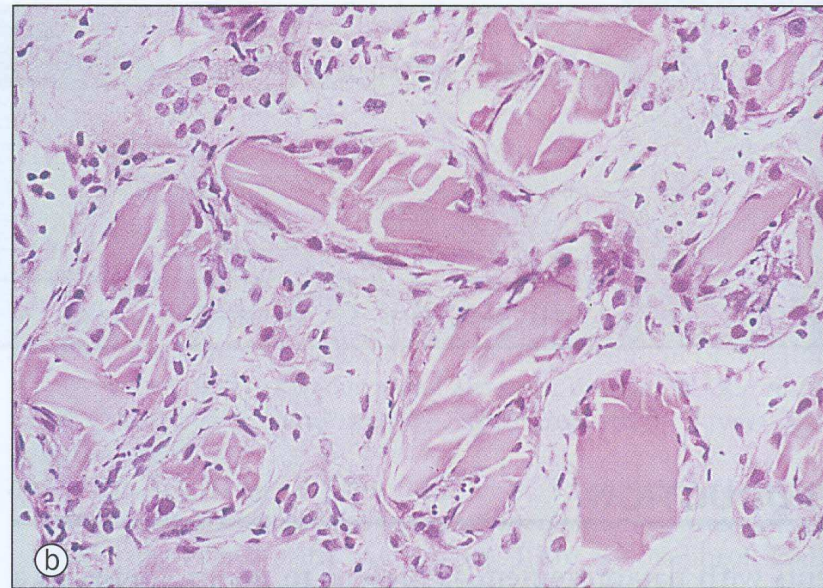
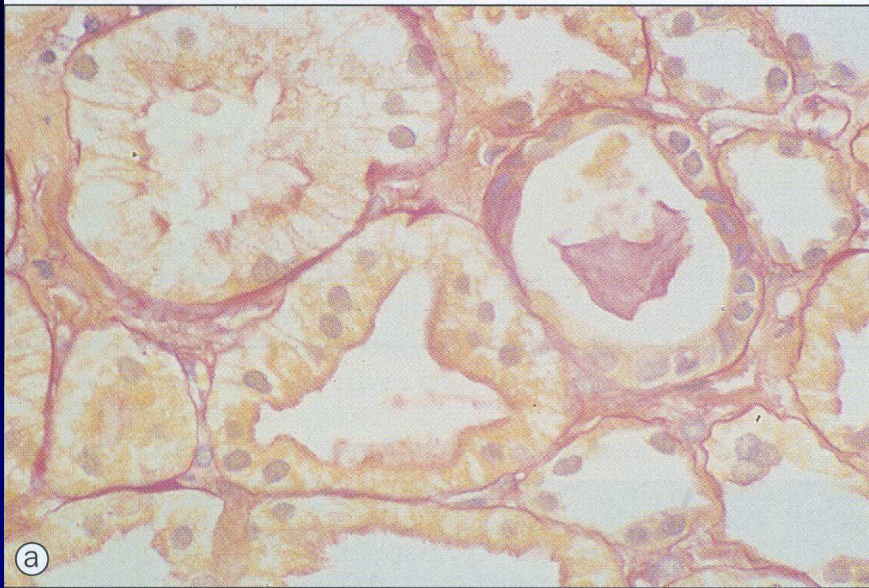
DANNO RENALE

SINTESI DI ELEVATE QUANTITA'
DI UNA IMMUNOGLOBULINA E /
O DI SUE SUB-UNITA' (CATENE
PESANTI, CATENE LEGGERE)





Rene da mieloma (Cast Nephropathy)



MIELOMA

CATENE LEGGERE IN ECCESSO →

↓
RENE

LIBERAMENTE FILTRATE DAI
CAPILLARI GLOMERULARI

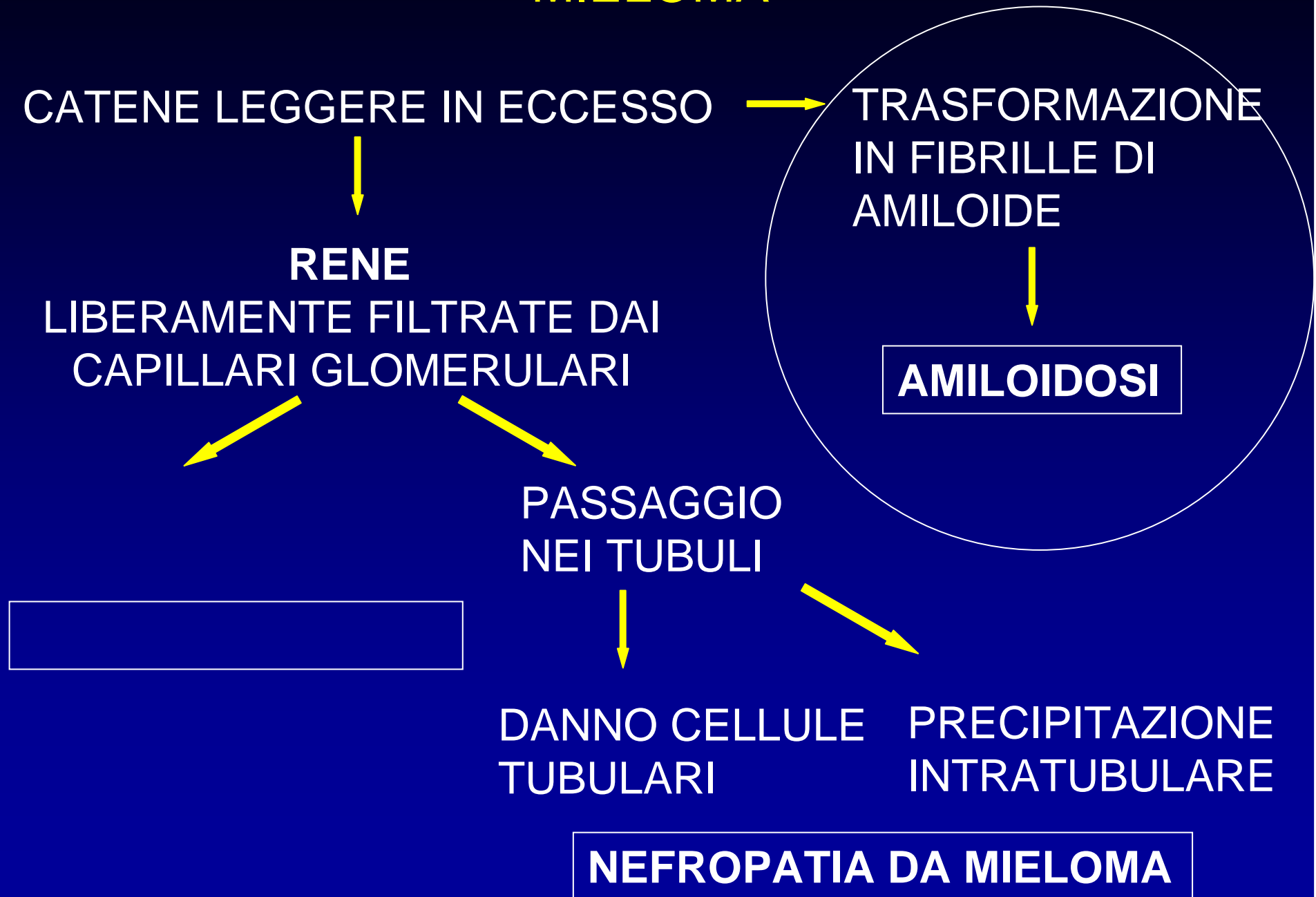
↙ ↘
PASSAGGIO
NEI TUBULI

↓
DANNO CELLULE
TUBULARI

↓
PRECIPITAZIONE
INTRATUBULARE

☐
NEFROPATIA DA MIELOMA

MIELOMA



MIELOMA



NEFROPATIA DA MIELOMA

ALTERAZIONI TUBULARI (poliuria, s. di Fanconi)

PROTEINURIA

SINDROME NEFROSICA

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

(FAVORITA DA: DISIDRATAZIONE
 MEZZI DI CONTRASTO



MAGGIOR PRECIPITAZIONE
DI CATENE LEGGERE NEI TUBULI)

GLOMERULONEFRITI ASSOCIATE AD INFEZIONI

- * **BATTERICHE** : Streptococco ; Stafilococco ; Salmonella ;
E. Coli ; Treponema ; Lebbra etc
- * **VIRALI** : Epatite B e C ; HIV ; Varicella-Zoster ;
Citomegalovirus etc
- * **PROTOZOI** : Plasmodio Malaria ; Tripanosoma ;
Toxoplasma
- * **ELMINTI** : Schistosoma ; Filaria

GLOMERULONEFRITI ASSOCIATE AD INFEZIONI

- * Patogenesi nella maggior parte da IMC
- * Esordio acuto : glomerulonefrite acuta
- * Esordio “ cronico ” : proteinuria ; sindrome nefrosica

GLOMERULONEFRITI ASSOCIATE AD INFEZIONI

PRINCIPALI QUADRI ISTOLOGICI

- * g.nefrite proliferativa-essudativa
- * g.nefrite membranosa
- * g,nefrite membrano-proliferativa
- * g.nefrite prolif. extracapillare
- * glomerulosclerosi focale (infezione da HIV)

GLOMERULONEFRITI ASSOCIATE AD INFEZIONI

ALCUNI QUADRI CLINICI

- * Tonsillite
- * Piodermite
- * Ascessi viscerali
- * Sifilide
- * Malaria
- * Infezioni di shunt ventricolo-atriali
- * Endocardite
- * Osteomielite

GLOMERULONEFRITE ACUTA POST-INFETTIVA

- **PERIODO DI LATENZA FRA INFEZIONE ED ESORDIO DELLA G.NEFRITE DI 7 - 15 GIORNI**
- **QUASI SEMPRE ASSOCIATE AD IPOCOMPLEMENTEMIA**

SINDROME DI GOODPASTURE

Sindrome clinica caratterizzata da una triade:

- a) glomerulonefrite di tipo rapidamente progressivo
- b) emorragie polmonari
- c) presenza di anticorpi circolanti anti-membrana basale glomerulare

SINDROME DI GOODPASTURE: CLINICA

FEBBRE, TOSSE

EMOFTOE

DISPNEA, INSUFF. RESPIRATORIA

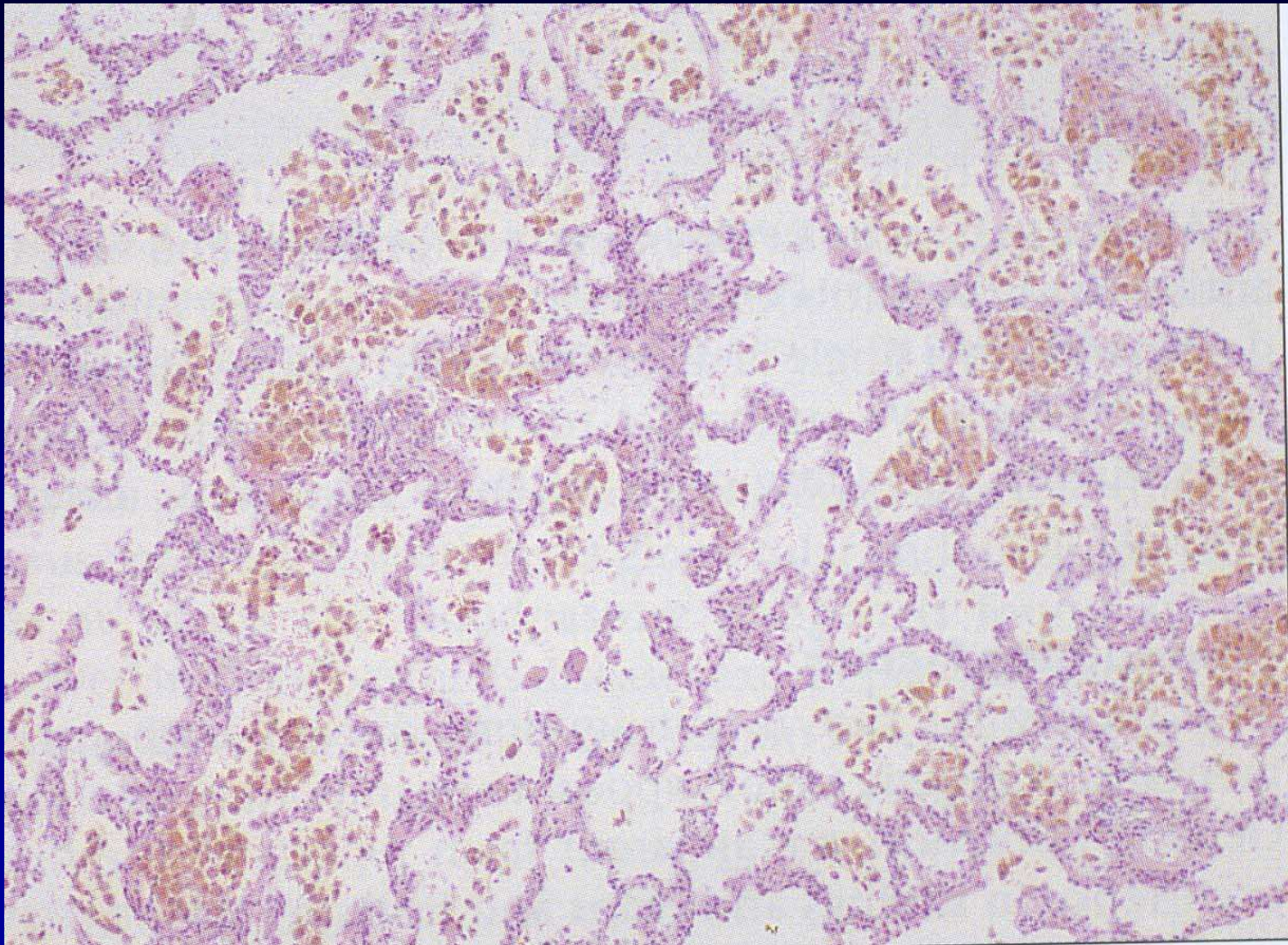
EMATURIA

OLIGOANURIA

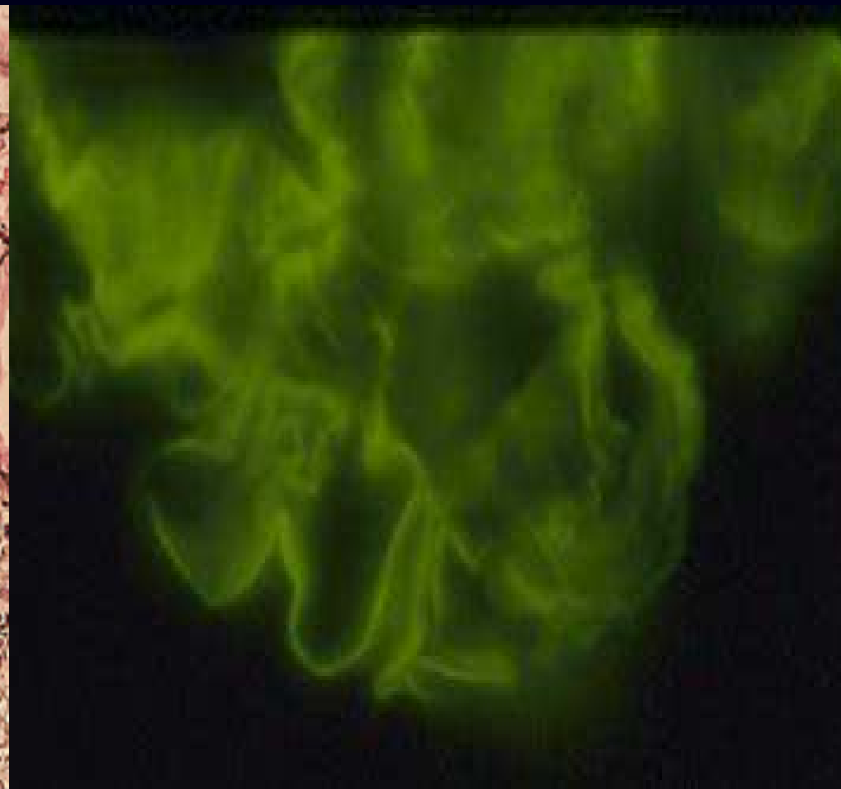
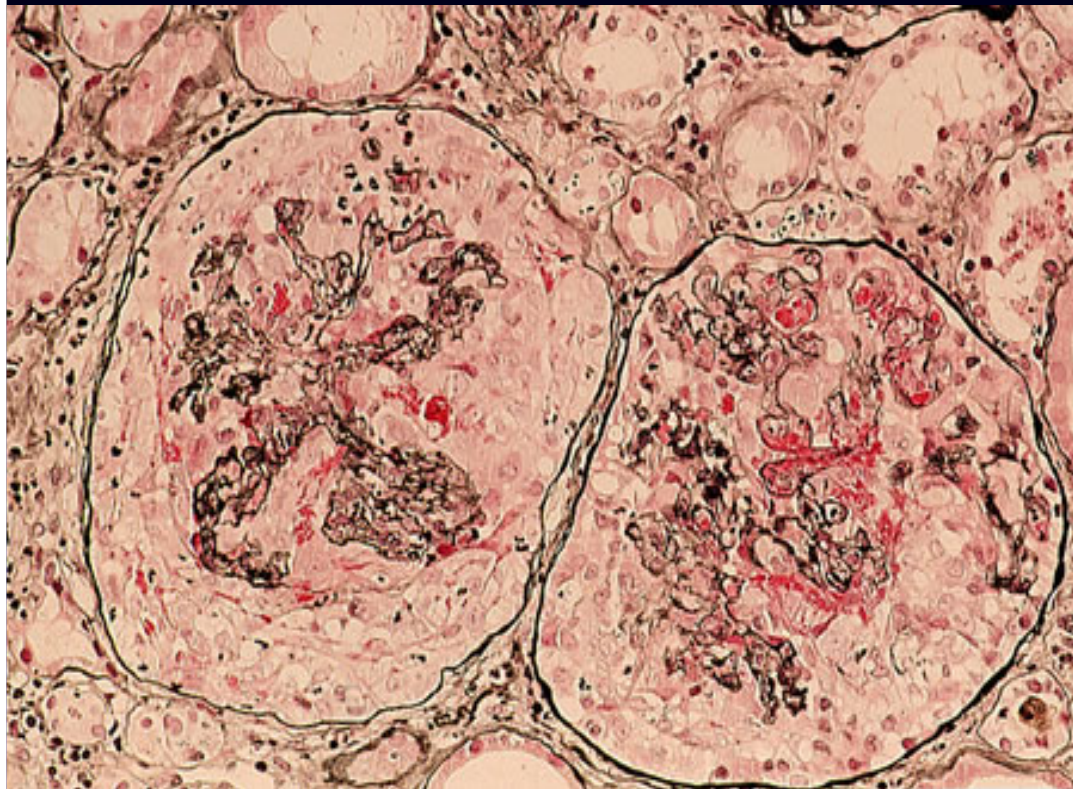
INSUFF. RENALE A RAPIDA PROGRESSIONE

**la sintomatologia polmonare può precedere quella renale
o comparire contemporaneamente**

Emorragia polmonare in Goodpasture



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GLOMERULONEFRITI EREDITARIE

- * Sindrome di Alport
- * Malattia delle membrane sottili
- * Malattia di Fabry
- * Nail-Patella syndrome

SINDROME DI ALPORT

NEFROPATIA CRONICA EREDITARIA CARATTERIZZATA DA:

- **ALTERAZIONI RENALI** (EMATURIA E/O PROTEINURIA IN ALCUNI CASI PROGRESSIVE VERSO LA INSUFFICIENZA RENALE TERMINALE)
- **SORDITA' NEUROSENSORIALE**
- **ANOMALIE OCULARI** (LENTICONO, CATARATTA)

RENE

ORECCHIO

? ? ?

OCCHIO

SINDROME DI ALPORT

CRITERI DIAGNOSTICI

1. ANAMNESI FAMILIARE POSITIVA PER EMATURIA E/O INSUFFICIENZA RENALE CRONICA
2. SORDITA' NEUROSENSORIALE PER LE ALTE FREQUENZE
3. LESIONI OCULARI CARATTERISTICHE
4. EVIDENZA AL MICROSCOPIO ELETTRONICO DELLE TIPICHE LESIONI DELLA MEMBRANA BASALE GLOMERULARE

PERCHE' SI POSSA FAR DIAGNOSI DI S. DI ALPORT DEVONO ESSERE PRESENTI ALMENO 3 DI QUESTI CRITERI

SINDROME DI ALPORT

CLINICA

- ESORDIO IN GENERE IN ETA' GIOVANILE
- MODI DI ESORDIO: EMATURIA (micro o macroscopica)
PROTEINURIA

IN ALCUNI PAZIENTI POI RIDUZIONE
PROGRESSIVA DELLA FUNZIONE RENALE
FINO ALLA UREMIA

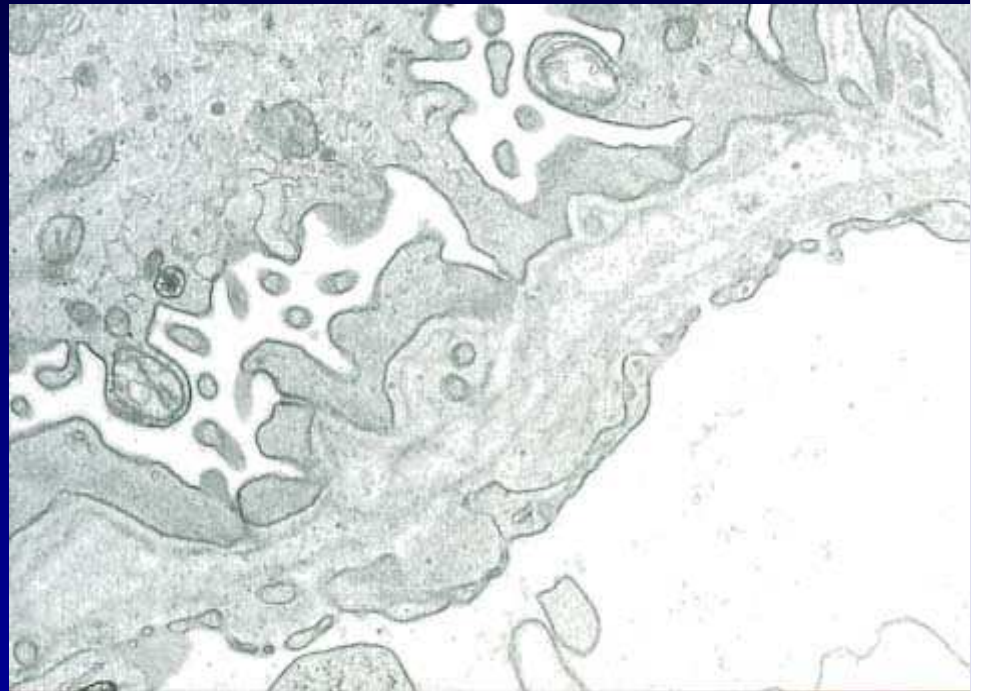
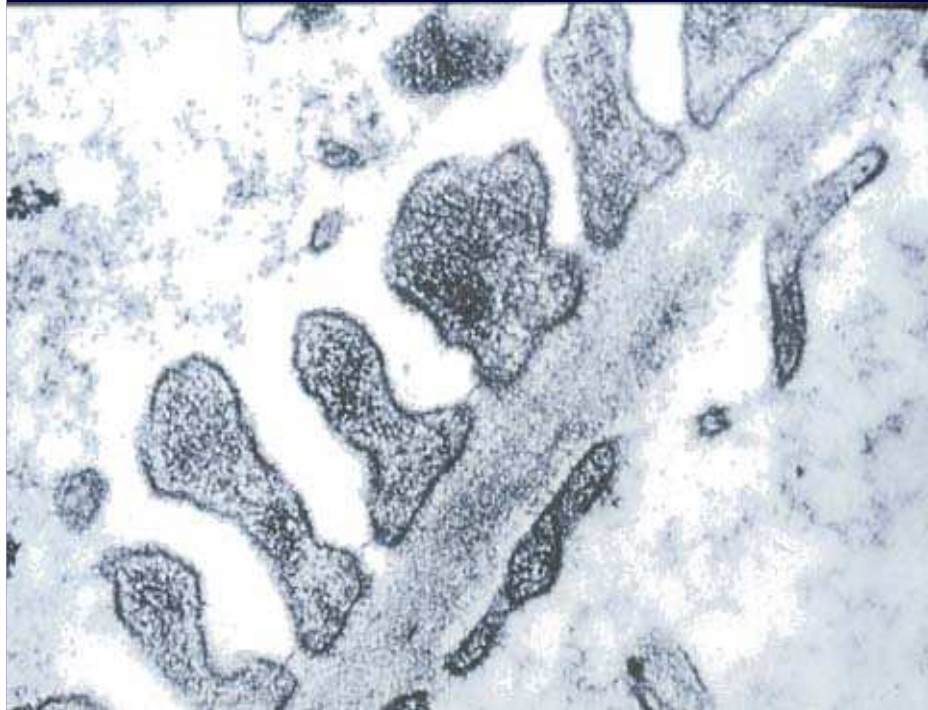
- INSUFFICIENZA RENALE TERMINALE:
65% DEI MASCHI
15% DELLE FEMMINE

SINDROME DI ALPORT

MORFOLOGIA RENALE

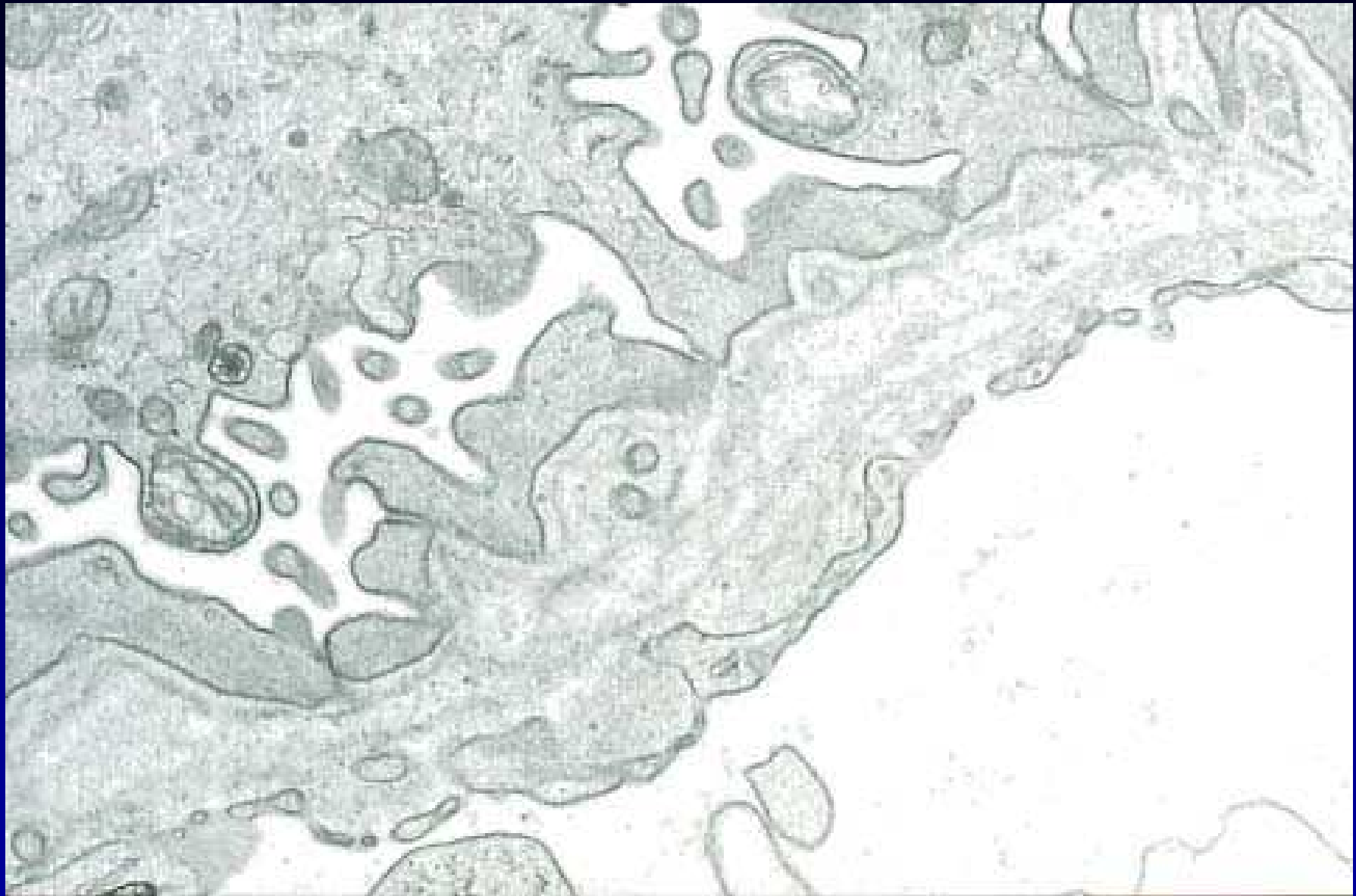
- MICROSCOPIA OTTICA: ASPECIFICA
glom. normali → sclerosi focale → sclerosi totale
- IMMUNOFLUORESCENZA: NEGATIVA
- MICR. **ELETTRONICA: SPECIFICA**
LA LAMINA Densa DELLA MEMBRANA
BASALE APPARE **RAREFATTA E DUPLICATA**

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

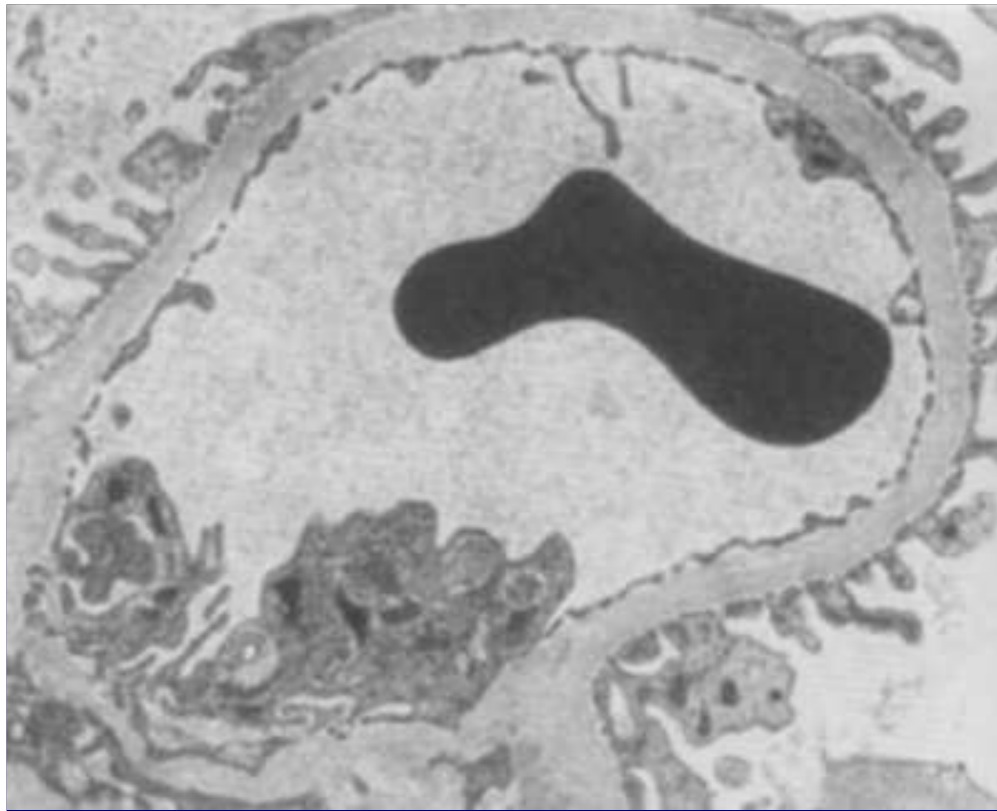


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

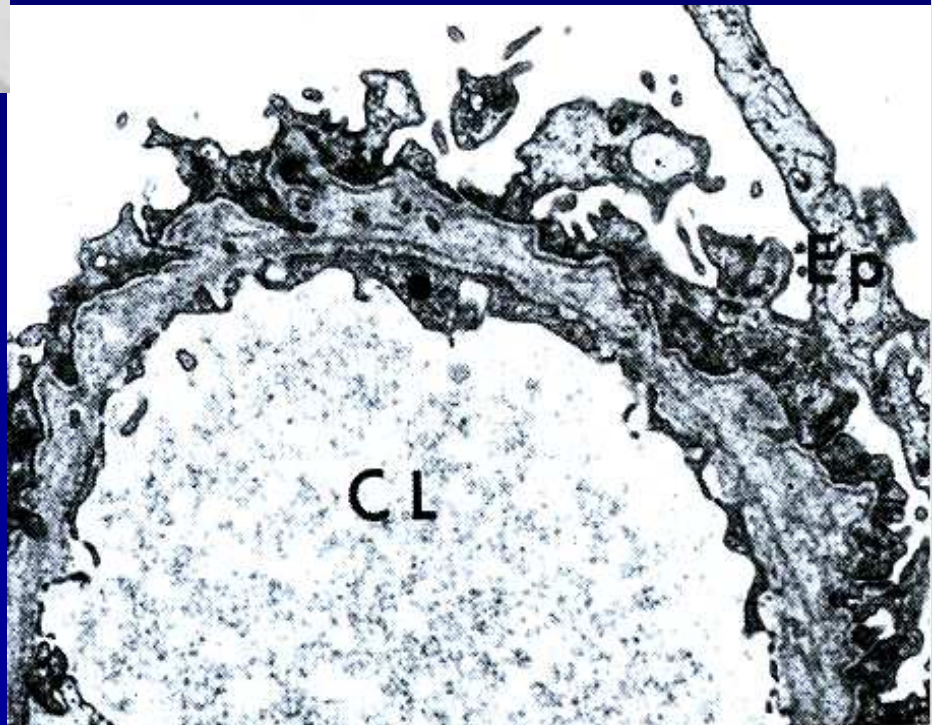


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



← Normal GBM

GBM in a patient →
with Alport syndrome



SINDROME DI ALPORT

PATOGENESI

Alterazione della composizione del collagene IV (uno dei principali componenti delle membrane basali) dovuta a difetto di geni che ne regolano la sintesi

Le anomalie associate riguardano organi le cui m.b. contengono collagene a composizione biochimica simile a quella delle membrane basali glomerulari.

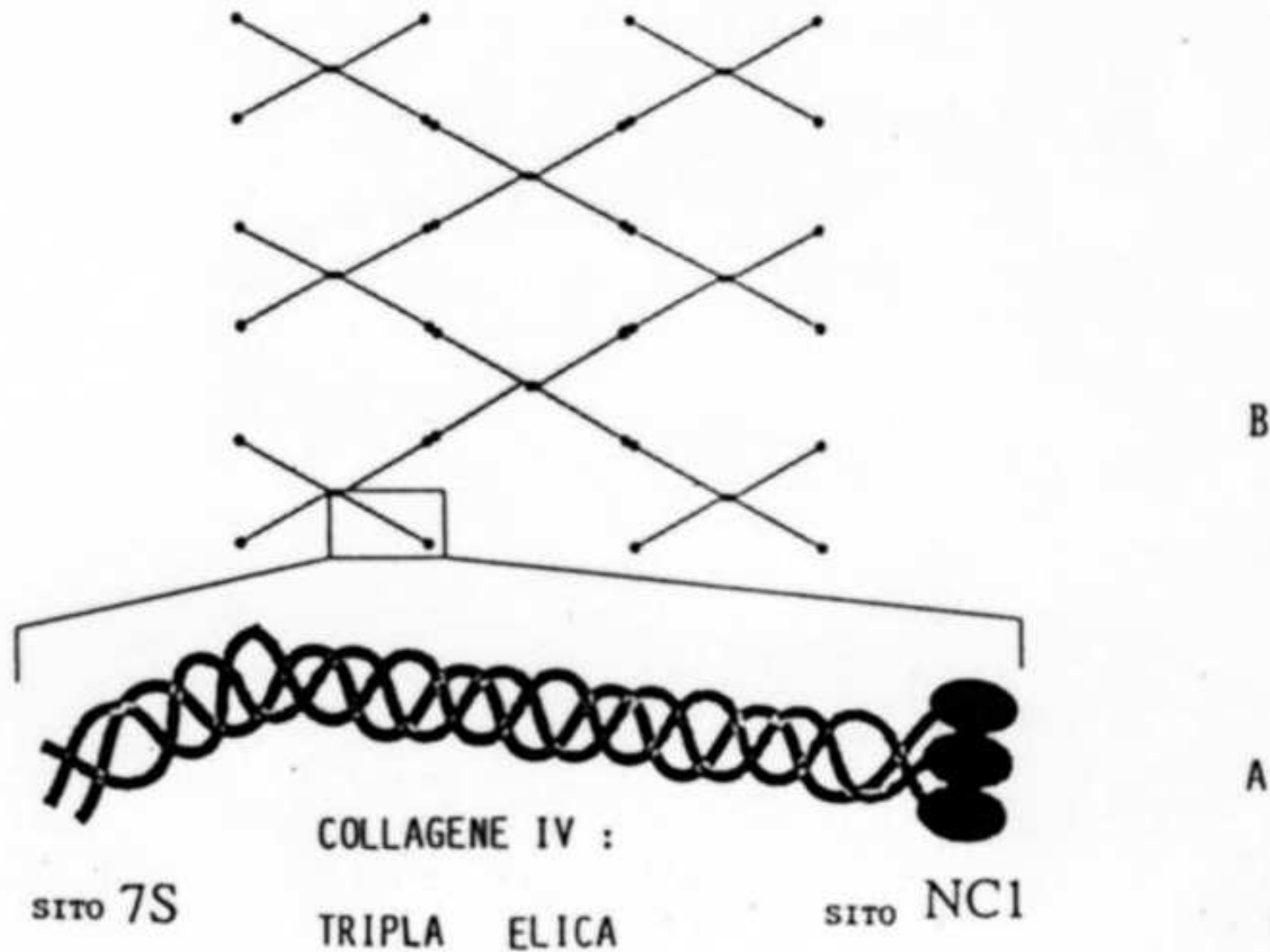


Fig. 7 - Collagene IV: rappresentazione schematica della triplice elica (A). Organizzazione reciproca delle diverse molecole di collagene IV nelle membrane basali (B).

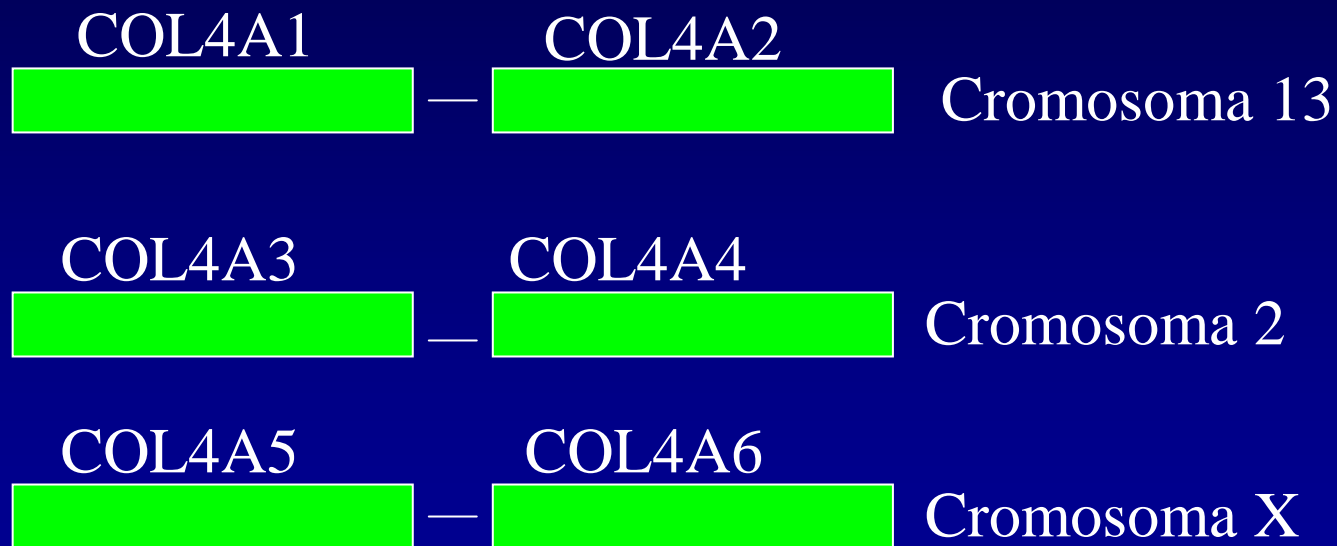
PATOGENESI DELLA S. DI ALPORT

NEL 1990 E' STATO IDENTIFICATO IL **GENE COL4A5** CHE CODIFICA LA CATENA ALFA5 DEL COLLAGENE TIPO IV. QUESTO GENE E' STATO LOCALIZZATO NEL BRACCIO LUNGO DEL CROMOSOMA X.

IN ALTRI CASI SONO STATE DOCUMENTATE MUTAZIONI DEI **GENI COL4A3 E COL4A4** LOCALIZZATI NEL CROMOSOMA 2.

Sindrome di Alport

Collagene IV: comprende 6 catene α isomeriche, codificate a coppia su tre diversi cromosomi.



Sindrome di Alport

Genetica

Forma X-dipendente: 80% dei casi.

Oltre 200 mutazioni del gene COL4A5 descritte.

Forma autosomica recessiva (cromosoma 2): mutazioni dei geni COLA3, COLA4

Forma autosomica dominante: documentata sulla base di analisi di alberi genealogici e studi di “linkage”.

MANIFESTAZIONI DEL DANNO GLOMERULARE

SINDROME NEFROSICA : proteinuria >3.5 gr/die; edemi;
ipodisprotidemia; iperlipidemia

SINDROME NEFRITICA : ematuria macroscopica;
oliguria; edema; ipertensione;
riduzione VFG

**G.NEFRITE RAPIDAMENTE : rapida e grave riduzione VFG
PROGRESSIVA**

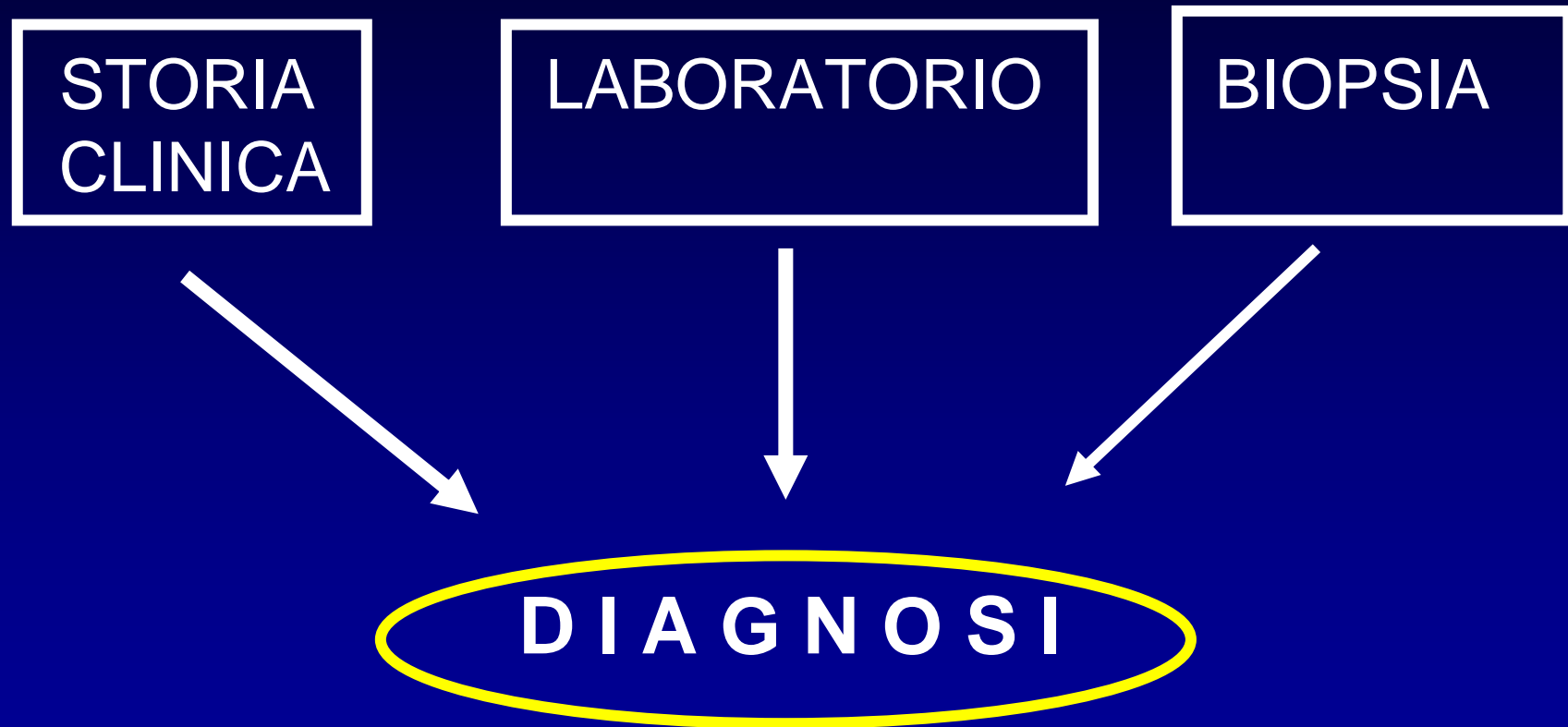
ANOMALIE URINARIE ISOLATE : ematuria microscopica
e/o proteinuria <3.5

**EMATURIA MACROSCOPICA : episodi recidivanti di EM
RECIDIVANTE** senza edemi, ipertensione,
riduzione VFG

**DIVERSE NEFROPATIE
GLOMERULARI
PRIMITIVE E SECONDARIE**

possono
manifestarsi

**STESSA
SINDROME**



Anomalie urinarie isolate

- **G.N. Primitive**
 - Nefropatia da IgA (30 %)
 - G.N. Mesangiale
 - G.Sclerosi Focale
 - G.N. Membrano-proliferativa
- **G.N. Secondarie**
 - L.E.S.
- **G.N. Ereditarie**
 - Alport

EMATURIA MACROSCOPICA RECIDIVANTE

- **G.N. Primitive**
 - Nefropatia da IgA (70 %)
 - G.N. Mesangiali
- **G.N. Ereditarie**
 - Sindrome di Alport
 - Malattia delle membrane basali sottili

CAUSE DI SINDROME NEFROSICA

1) GN PRIMITIVE (70-80%)

- ✓ Lesioni glomerulari minime
- ✓ Glomerulonefrite membranosa
- ✓ Glomerulosclerosi focale
- ✓ Glomerulonefrite membranoproliferativa
- ✓ Glomerulonefrite proliferativa mesangiale
- ✓ Glomerulonefrite extracapillare

2) GN SECONDARIE

- ✓ Nefrite lupica
- ✓ Amiloidosi
- ✓ Nefropatia diabetica
- ✓ S.-Henoch
- ✓ Secondarie a infezioni
- ✓ Secondarie a neoplasie (polmone, stomaco, intestino)

PIU' COMUNI CAUSE DI SINDROME NEFROSICA

	ADULTI	BAMBINI
G.n.membranosa	50	4
Lesioni minime	10	70
G.sclerosi focale	9	9
G.n. Membrano-proliferativa	6	5
Forme Secondarie	9	1

%

Sindrome Nefrosica

- Proteinuria $>3.5\text{g} / \text{die}$
- Ipoalbuminemia
- Edema
- Iperlipidemia
- Ipercoagulabilità
- Rischio di trombosi
- Sviluppo precoce di aterosclerosi
- Suscettibilità alle infezioni

Sindrome Nefrosica: Edema



Edema inizialmente
pretibiale, improntabile
(fovea)

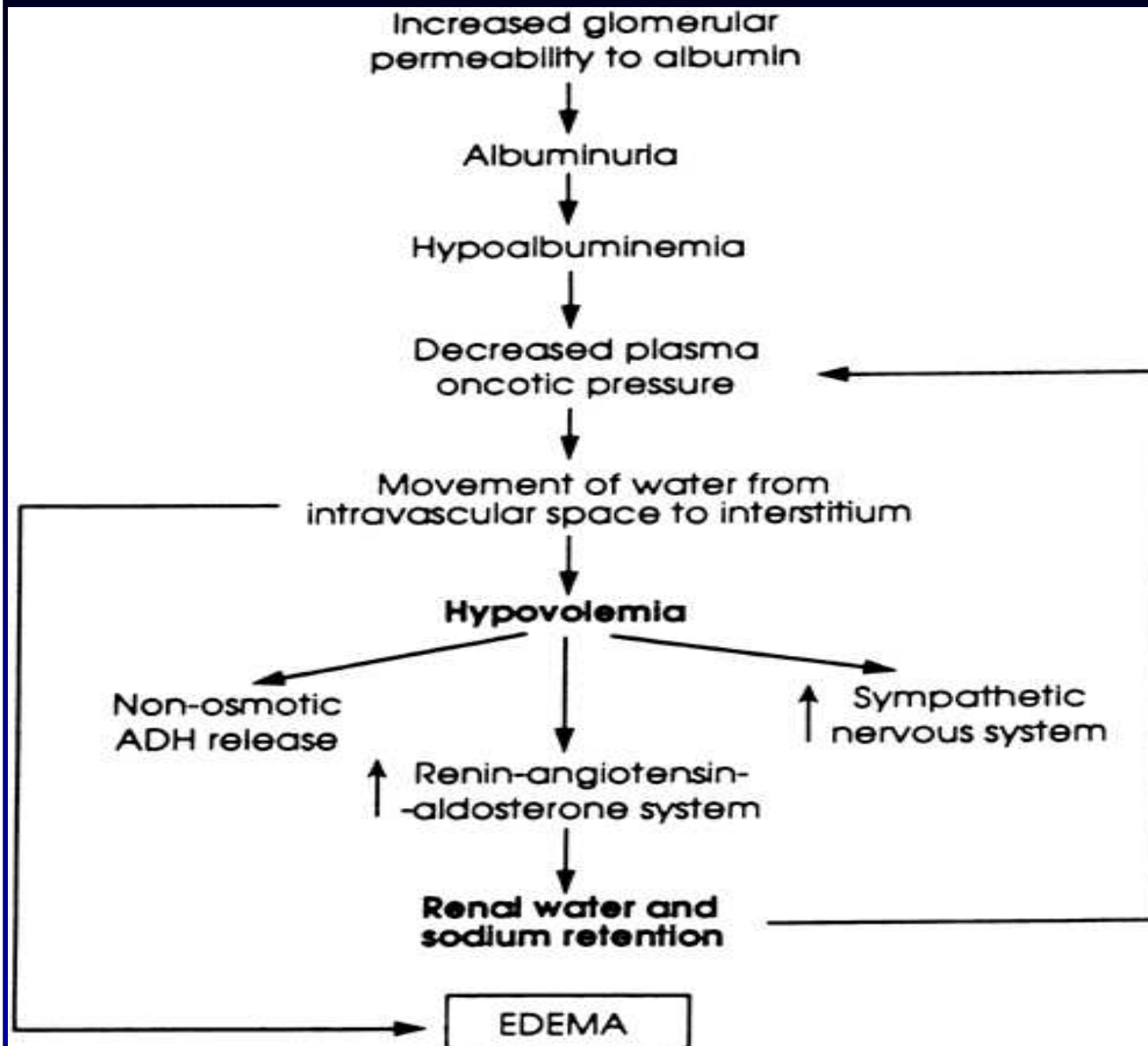


© 2003, Elsevier Limited. All rights reserved.

SUCCESSIVAMENTE
Edema generalizzato
(arti, genitali, volto,
sierose) = anasarca



Edema nella sindrome nefrosica



Meccanismo dell' edema nella sindrome nefrosica
Ipovolemia (causata da ipoalbuminemia e ridotta pressione oncotica plasmatica) è la principale causa di ritenzione renale di Na e H₂O

Sindrome Nefrosica: Iperlipemia

Aumento di:

Colesterolo, Trigliceridi, LDL, VLDL

Conseguenze Iperlipemia:

- aumento rischio cardiovascolare (aterosclerosi coronarica)

Sindrome Nefrosica: Iperlipemia

Aumento di:

Colesterolo, Trigliceridi, LDL, VLDL

1) Aumentata produzione epatica di lipoproteine per :

- Ipoalbuminemia
- Riduzione pressione oncotica
- Perdita urinaria fattori regolanti metabolismo lipidico

2) Ridotto catabolismo delle lipoproteine per :

- Perdita urinaria e ridotta funzione lipasi lipoproteica
- Ridotta attività lecitin-colesterol-acetil transferasi

Conseguenze Iperlipemia:

- aumento rischio cardiovascolare (aterosclerosi coronarica)

CORONARY HEART DISEASE AND THE NEPHROTIC SYNDROME BY MATCHED-PAIR ANALYSIS

	NS	CONTROLS
Patients	142	142
Follow up yrs	6	11
Death (CHD)	58(7)	10(3)
Cardiac infarct	11	4

RELATIVE RISK FOR NEPHROTIC PATIENTS

Death	11.2
CHD	4.3
CHD Death	3.5

Ordoñez et al Kidney Int 44,638,1993

ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE NELLA S. NEFROSICA

- 1) **AUMENTO LIVELLI** (per **aumentata sintesi epatica in risposta alla ipoalbuminemia**) DI FIBRINOGENO E COFATTORI DELLA COAGULAZIONE (II, V, VII, VIII, X)
- 2) **RIDOTTI LIVELLI** (per **perdita urinaria**) DI COMPONENTI PLASMATICI ANTITROMBOTICI E FIBRINOLITICI (plasminogeno, alfa-1-antitripsina, antitrombina III, proteina S)
- 3) **AUMENTATA AGGREGABILITA' PIASTRINICA**

Anomalie della Coagulazione nella Sindrome Nefrosica

Fattori Protrombotici

Fibrinogeno

Aggregazione piastrinica

von Willebrand Fc(VIII)

Lp(a)

Fattori Antitrombotici

↓ Antitrombina III

↓ Plasminogen Activator

↓ Antiplasmina

↓ Protein C and S

Sindrome Nefrosica: Complicanze

- 1) Complicanze tromboemboliche : trombosi venosa, embolia polmonare, trombosi arteriosa

COMPLICANZE TROMBOEMBOLICHE NEI PAZIENTI CON S. NEFROSICA

	DIAGNOSI CLINICA	DIAGNOSI STRUMENTALE
T.V. PROFONDE	6%	25%
EMBOLIA POLMONARE	7%	12%
T.V.RENALE	3%	11%

Sindrome Nefrosica: Complicanze

1) Infezioni (principale causa di morte prima della introduzione degli antibiotici): peritoniti, celluliti, sepsi.

Cause:

- a) Edema cutaneo, sierose, mucose
- b) Alterazioni immunità umorale e cellulare
- c) Ridotta concentrazione gamma globuline (IgG, IgA)

SINDROME NEFROSICA

- PERDITA CON LE URINE DI 25 OH VIT. D

- RIDOTTA SINTESI RENALE DI 1-25 (OH)₂ VIT D



RIDOTTO ASSORBIMENTO INTESTINALE
DI CALCIO



IPOCALCEMIA



- DIFFETTOSA MINERALIZZAZIONE OSSEA

OSTEOMALACIA

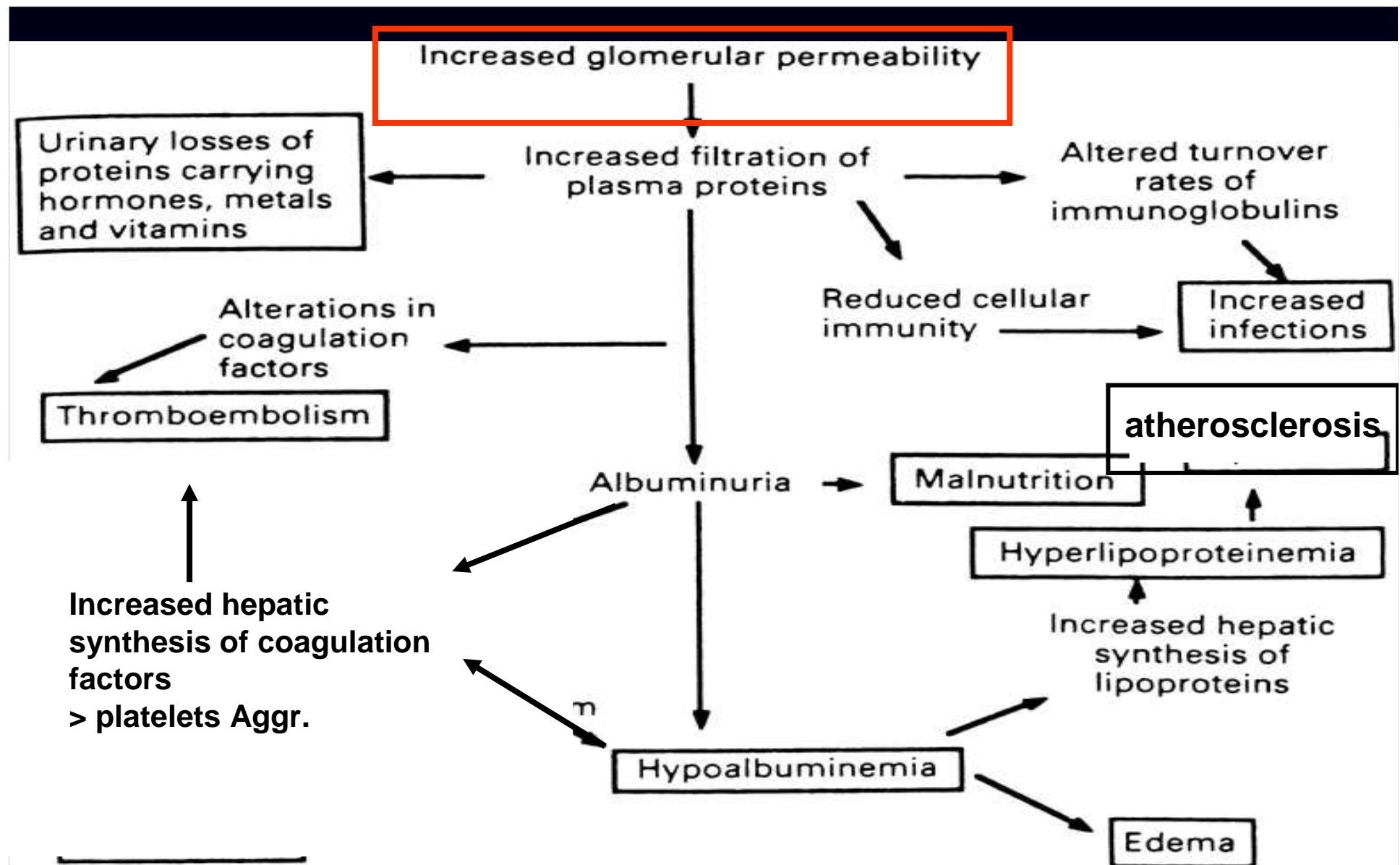
COMPLICANZE DELLA SINDROME NEFROSICA

- **ATEROSCLEROSI**
- **TROMBOEMBOLIE**
- **INFEZIONI**
- **IPOCALCEMIA E OSTEOMALACIA**
- **INSUFFICIENZA RENALE ACUTA**

- **SHOCK IPOVOLEMICO**

POSSIBILI COMPLICANZE DELLA SINDROME NEFROSICA

	IMMEDIATE	TARDIVE
*IRA	*	
*TROMBOEMBOLIA	*	*
*OSTEOMALACIA		*
*SHOCK IPOVOLEMICO	*	
*ATEROSCLEROSI		*
*INFEZIONI	*	*
*PROGRESSIONE UREMIA		*

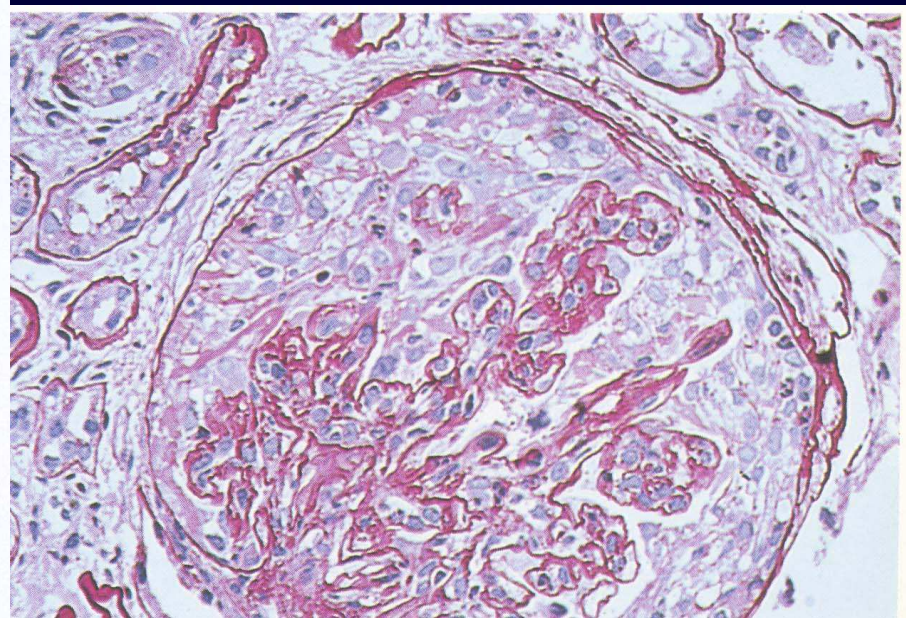
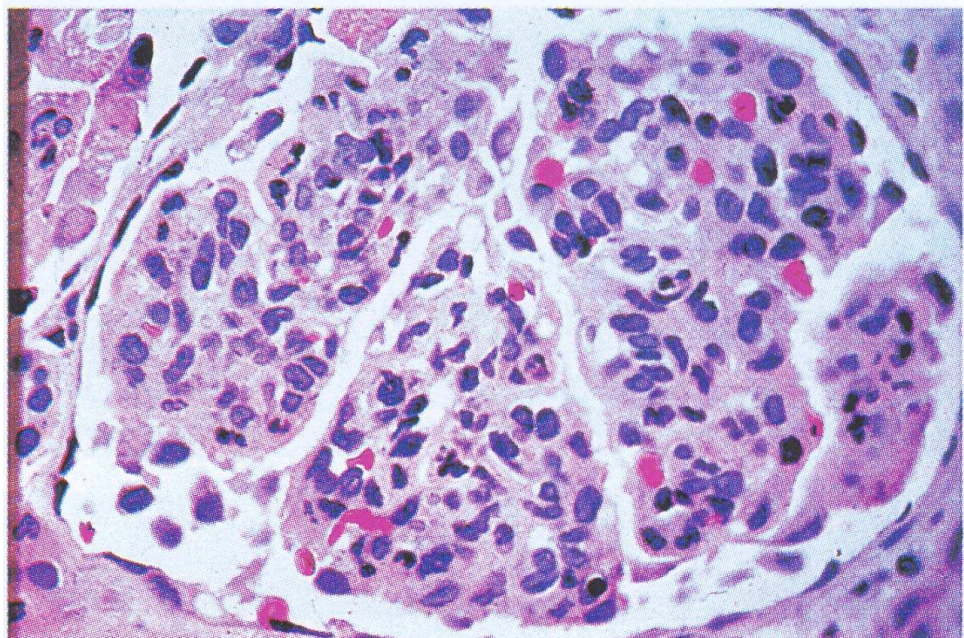


Fisiopatologia della Sindrome Nefrosica. La lesione aumenta la permeabilità glomerulare causando perdita di proteine nelle urine. La conseguente ipoalbuminemia è la causa delle principali alterazioni

GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

**E' UNA SINDROME CARATTERIZZATA DA UNA
GRAVE E RAPIDA RIDUZIONE DEL FILTRATO
GLOMERULARE
(insufficienza renale a rapida evoluzione)**

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

A) Primitiva

B) Secondaria a:

Infezioni

- .Post-streptococcica
- .Ascessi viscerali
- .Endocardite

Malattie sistemiche

- .Lupus
- .Crioglobulina
- .S-Henoch

Autoanticorpi

- .Goodpasture

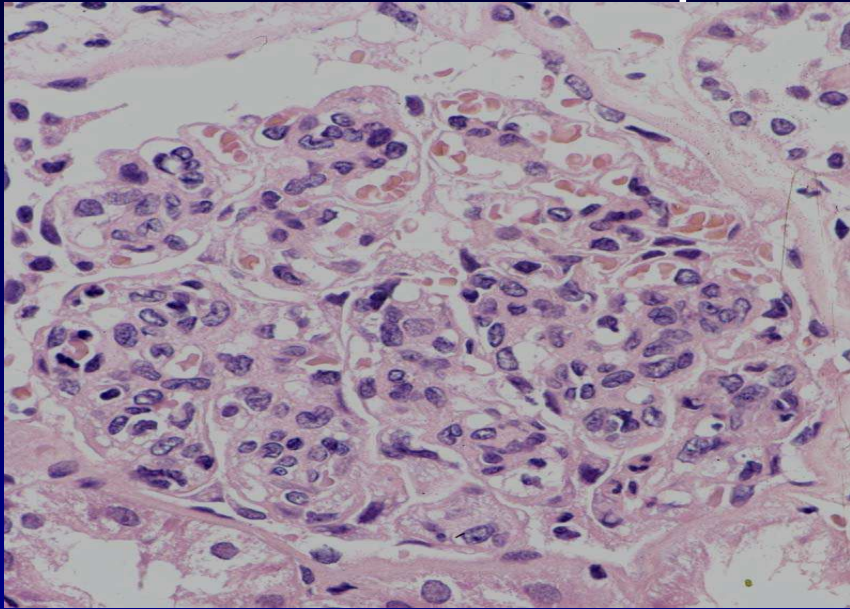
Vasculiti

SINDROME NEFRITICA

**ematuria macroscopica;
edemi;
ipertensione;
↓ VFG**

Sindrome nefritica

-Generalmente provocata da g.n. proliferative



← Infiammazione acuta del glomerulo



ostruzione del lume dei capillari glomerulari



↓ renal blood flow

↓ GFR

PIU' COMUNI G.NEFRITI ASSOCIATE CON SINDROME NEFRITICA

- G.N. Poststreptococcica**
- G-N. Post-infettiva**
- Nefropatia da IgA**
- G.N. Membrano-Proliferativa**
- Sindrome di S- Henoch**
- LES**
- G.N. Crioglobulinemica**

PATOGENESI DELL'EDEMA E DELLA IPERTENSIONE NELLA SINDROME NEFRITICA



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

SINDROME NEFROSICA

Aumentata
permeabilità della
membrana basale
glomerulare

SINDROME NEFRITICA

Infiammazione e
proliferazione cellulare
nel glomerulo

SINDROME NEFROSICA

- Urine: proteinuria
($>3.5\text{g,}$)
- Siero: ipoproteinemia,
ipolbuminemia,
ipercolesterolemia

SINDROME NEFRITICA

- Urine: ematuria,
proteinuria modesta
- Siero: protidemia
normale

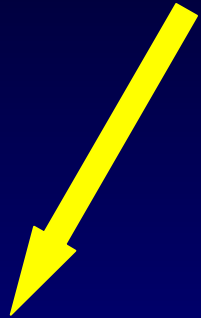
SINDROME NEFROSICA

- Vfg normale
- no ipertensione
- Ridotto volume vascolare

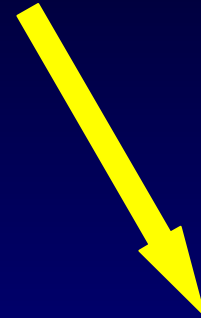
SINDROME NEFRITICA

- Vfg ridotto
- Ipertensione
- Aumentato volume intravascolare

GLOMERULONEFRITE

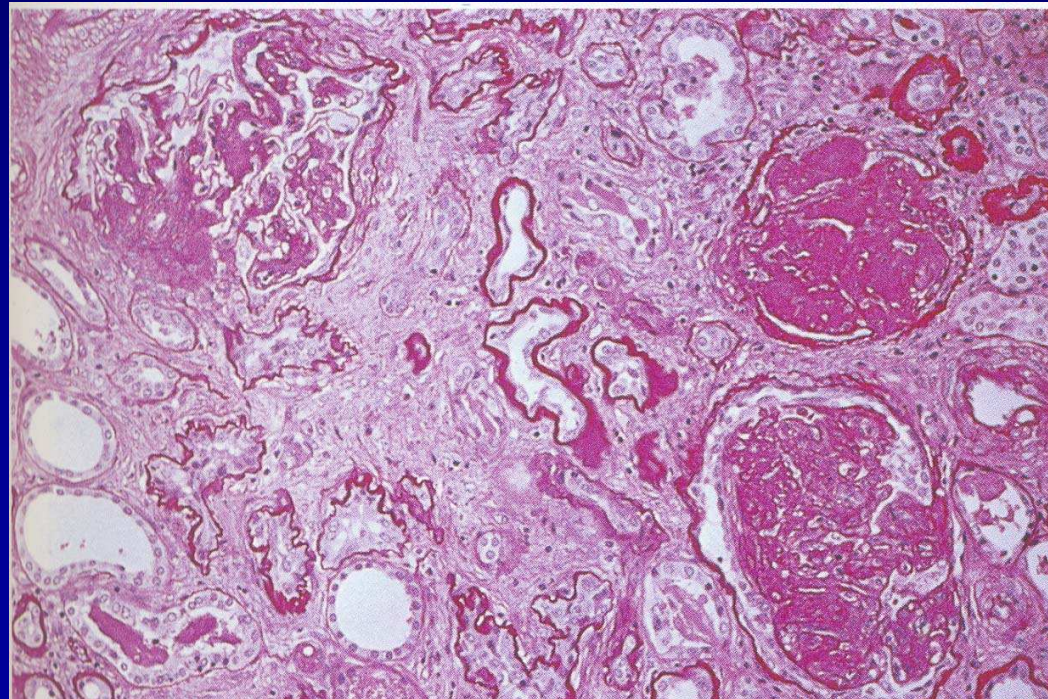
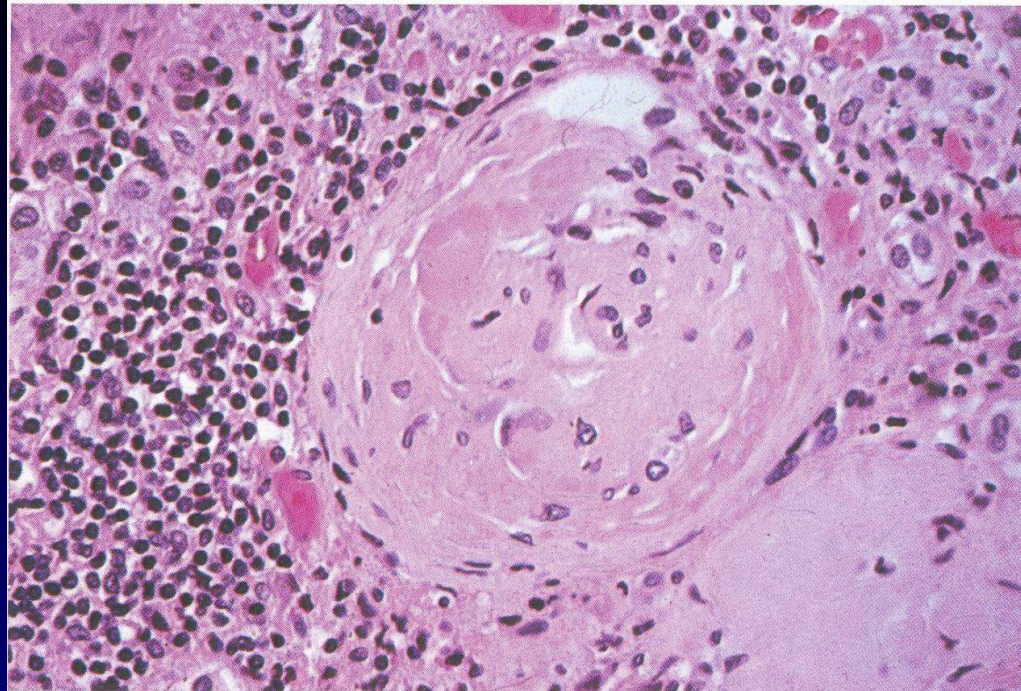


GUARIGIONE



**PROGRESSIONE
VERSO LA IRC**

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

PROGRESSIONE DANNO RENALE NELLE GN



Progressiva sclerosi glomerulare nella progressione delle g.nefriti

a. Perdita di nefroni funzionanti
alterazioni compensatorie nei nefroni
superstiti

1. vasodilatazione art. afferente
2. ipertensione glomerulare
3. iperfiltrazione glomerulare



Progressiva sclerosi glomerulare nella progressione delle g.nefriti

a. Perdita di nefroni funzionanti
alterazioni compensatorie nei nefroni
superstiti

1. vasodilatazione art. afferente
2. ipertensione glomerulare
3. iperfiltrazione glomerulare



TGF- β , angiotensin II, PDGF, CTGF, endothelins

accumulo di matrice extracellulare

glomerulosclerosi

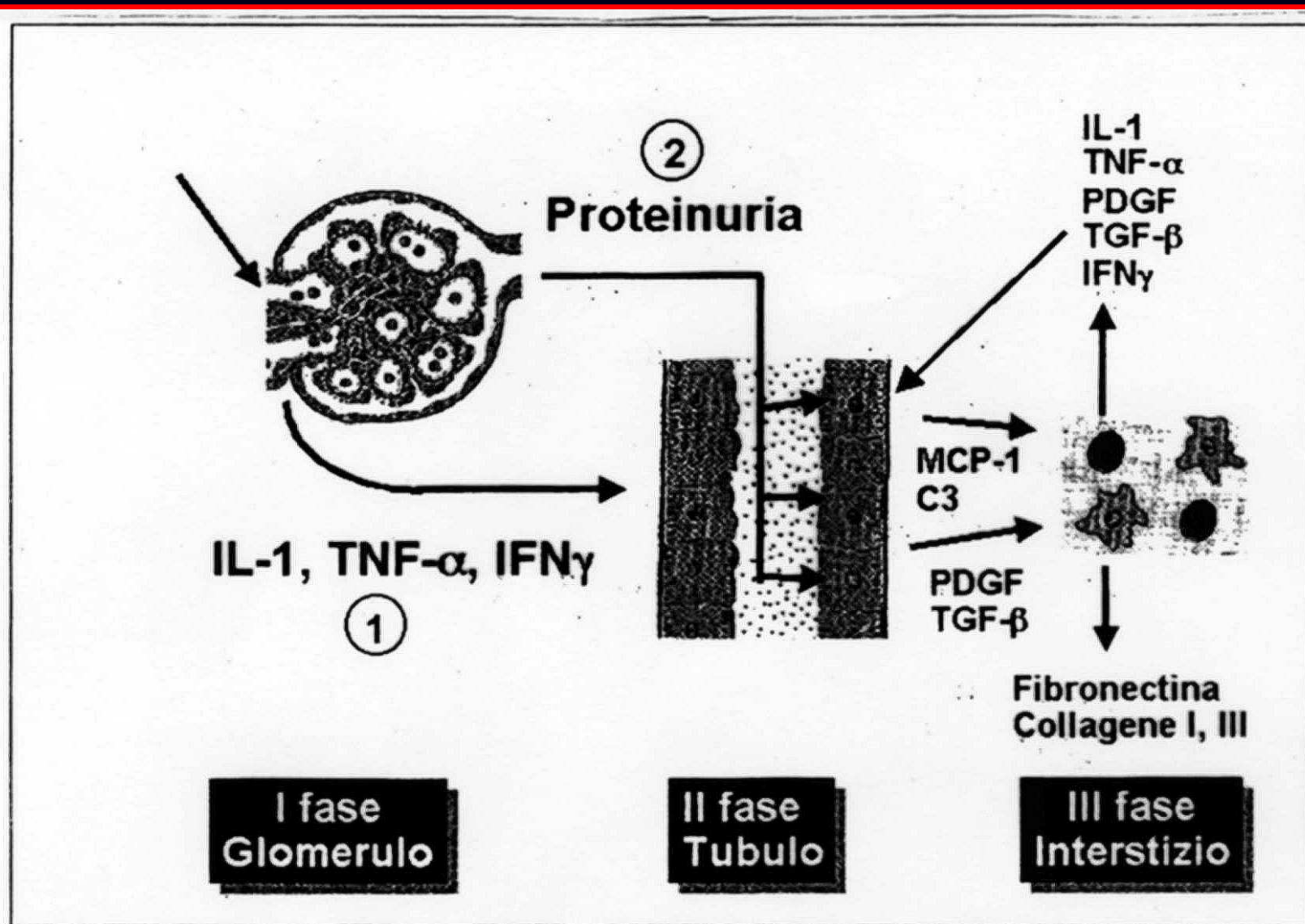


Fig. 2 - I due modelli di interessamento tubulo-interstiziale. Nel caso N. 1 le citochine provenienti dall'ilo glomerulare diffondono nell'interstizio. Nel caso N. 2 la proteinuria stimola le cellule tubulari prossimali che producono citochine, fattori di crescita, chemochine e fattori del complemento.

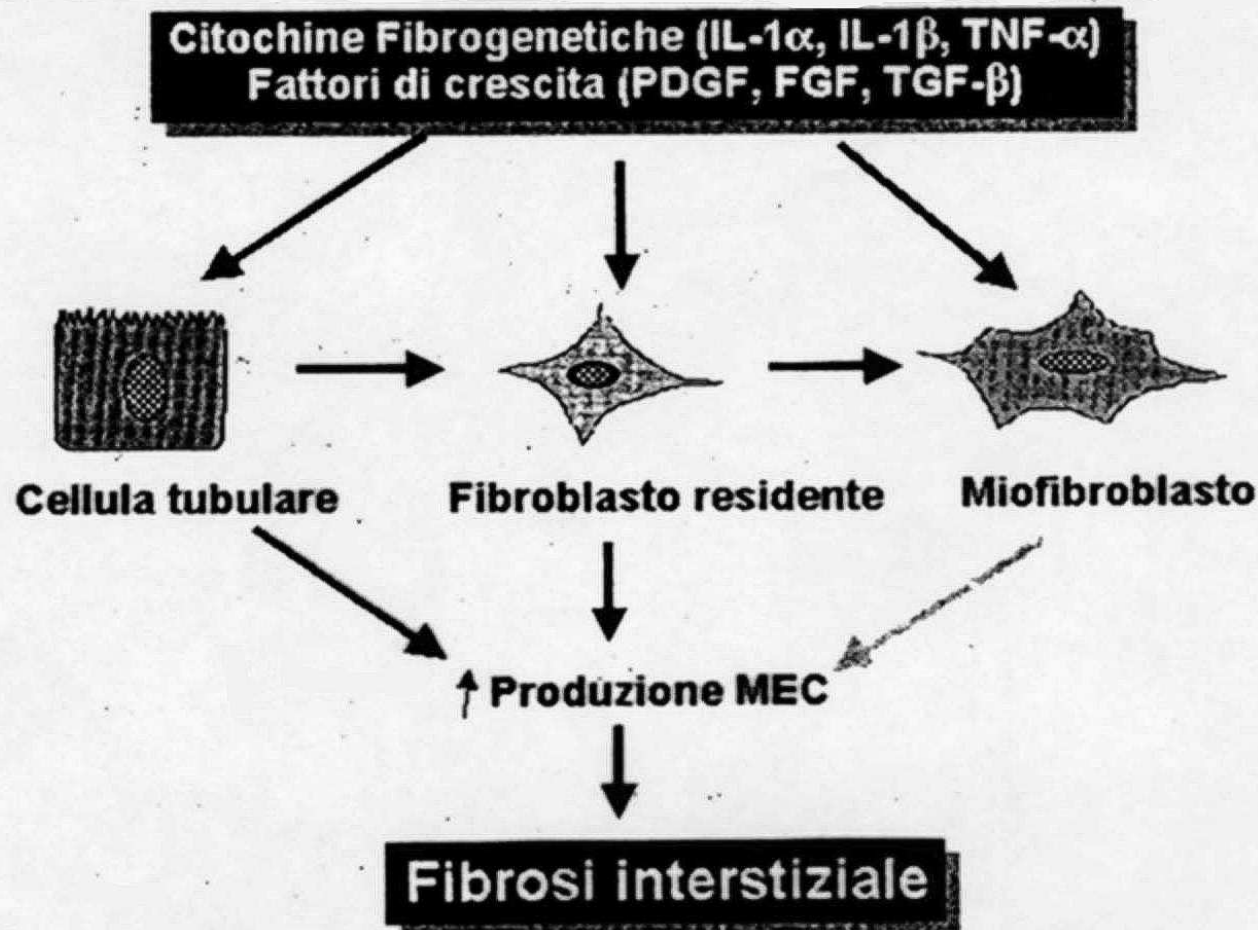
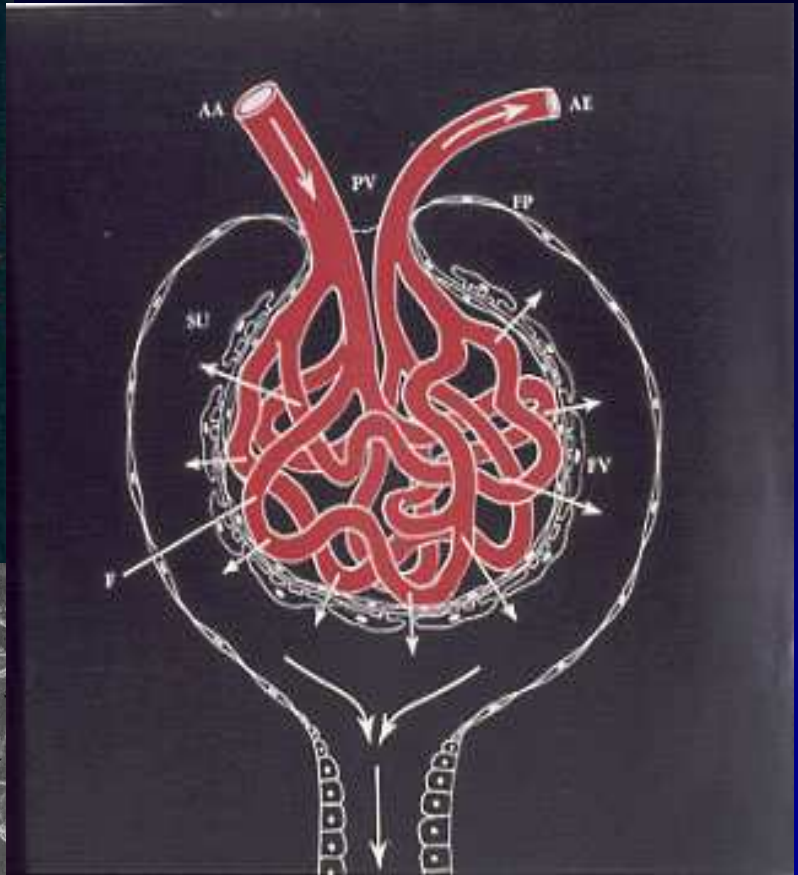
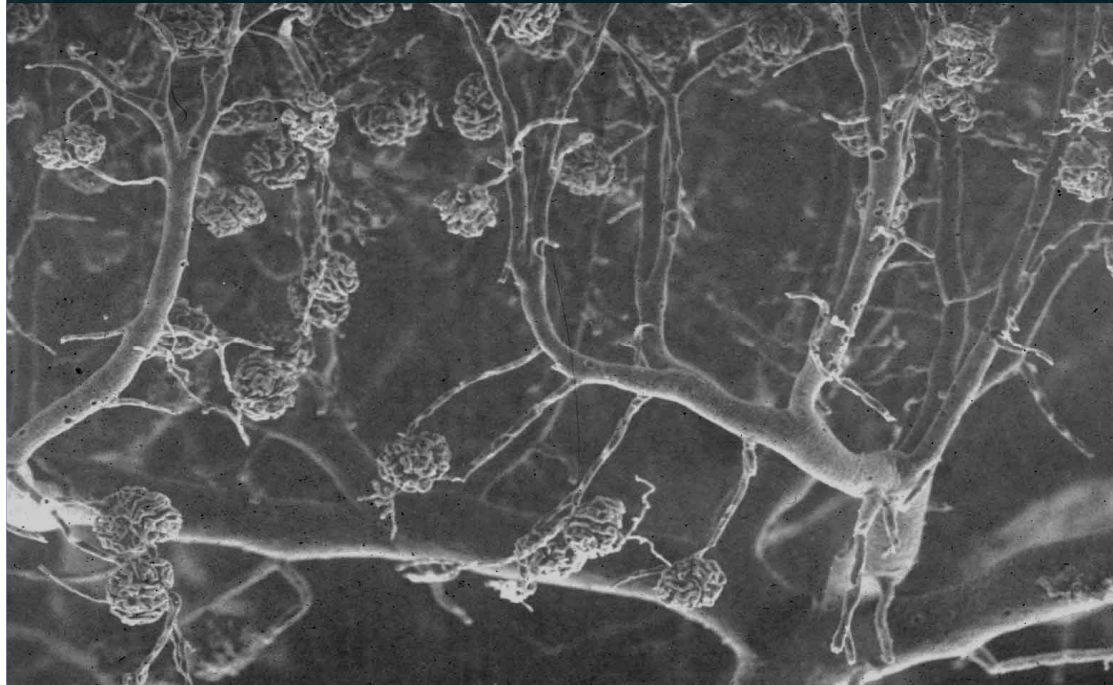
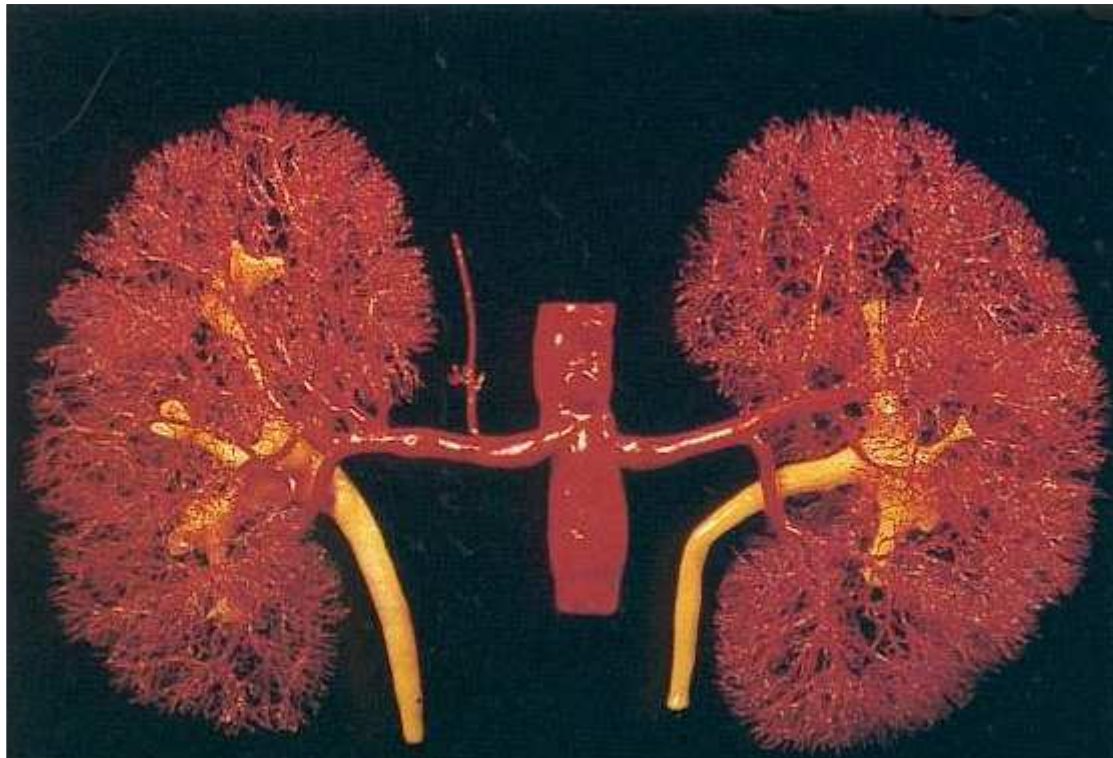


Fig. 3 - Le citochine e i fattori di crescita prodotti dalle cellule infiammatorie sono responsabili del processo di transdifferenziazione delle cellule tubulari in fibroblasti e successivamente in miofibroblasti. I tre tipi di cellule tubulari partecipano alla fibrosi interstiziale con un'aumentata produzione di matrice extracellulare (MEC).

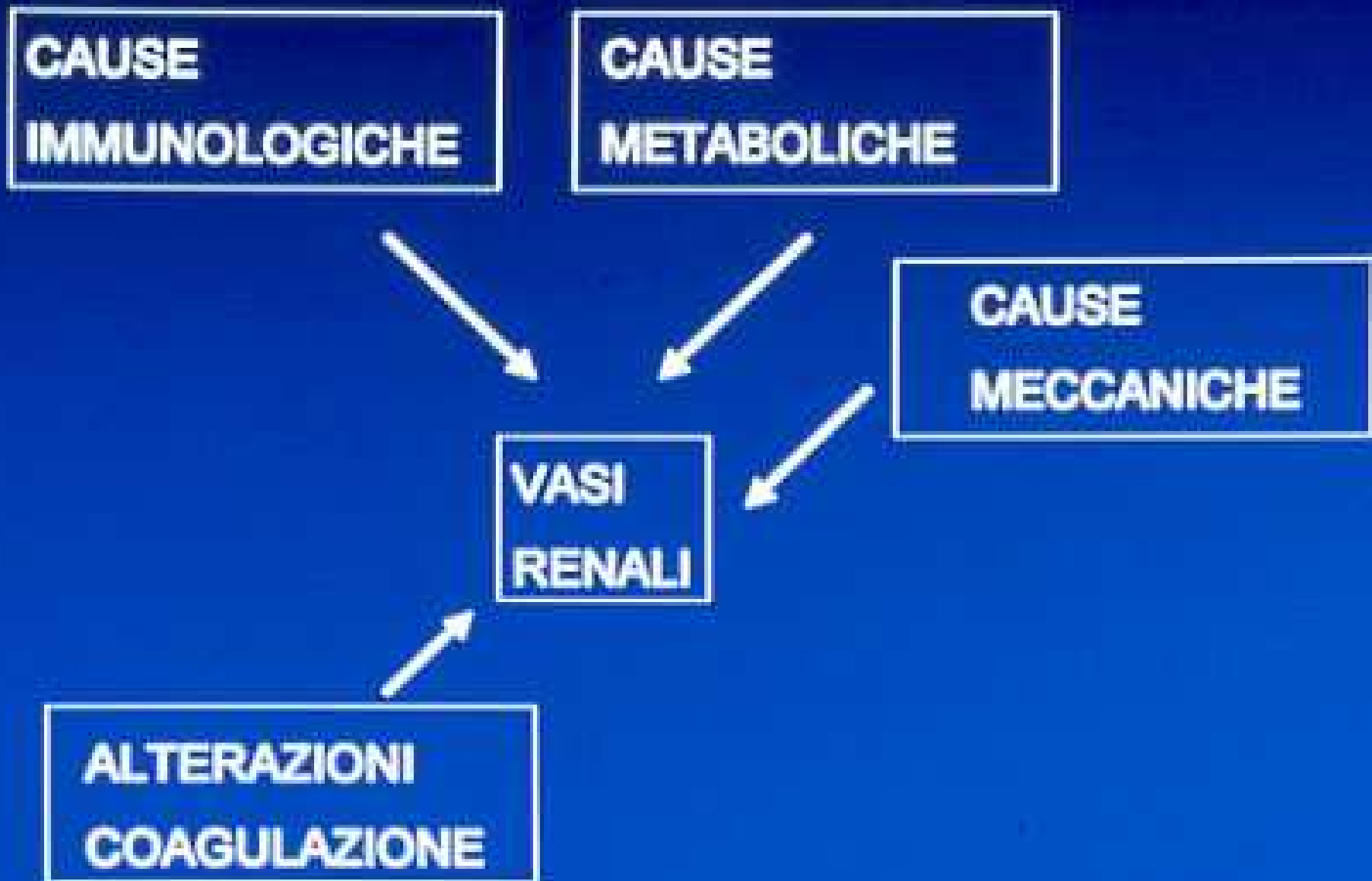
NEFROPATIE VASCOLARI

GRUPPO DI MALATTIE *ETEROGENEO* SUL
PIANO *PATOGENETICO* - CLINICO E
ANATOMO-PATOLOGICO MA CHE HA COME
DENOMINATORE COMUNE UNA LESIONE
PREVALEMENTEMENTE A CARICO DEI VASI
RENALI

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NEFROPATIE VASCOLARI

STENOSI DELLA ARTERIA RENALE
TROMBOSI DELLA VENA RENALE
INFARTO RENALE

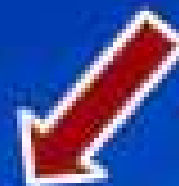
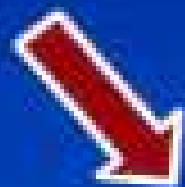
unilaterali

NEFROANGIOSCLEROSI
MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA
VASCULITI
MICROANGIOPATIA TROMBOTICA
SCLERODERMIA

bilaterali

**TROMBOSI
ARTERIA RENALE**

**EMBOLIA
ARTERIA RENALE**



**INFARTO
RENALE**

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



INFARTO RENALE

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

INFARTO RENALE

LA SUA ESTENSIONE E LA SUA SEDE SONO DETERMINATI DAL TIPO E CALIBRO DELL'ARTERIA COLPITA.

SUL PIANO CLINICO PUO' ESSERE ASINTOMATICO (infarti ad estensione molto limitata) OPPURE MANIFESTARSI CON UN QUADRO DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA ACCOMPAGNATA DA FEBBRE, DOLORE LOMBARE, IPERTENSIONE

CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE TROMBO-EMBOLICHE ARTERIOSE DEL RENE

A) TROMBOSI

- 1) SPONTANEA:**
- MALATTIA ATEROSCLEROTICA A. RENALE
 - ANEURISMA AORTA O A. RENALE
 - PATOLOGIE INFIAMMATORIE A. RENALE
 - ALTERAZIONI COAGULATIVE
- 2) INDOTTA:**
- TRAUMATICA
 - DOPO ANGIOGRAFIA
 - DOPO CHIRURGIA
 - POST-TRAPIANTO

B) EMBOLISMO

- 1) ORIGINE CARDIACA:**
- FIBRILLAZIONE ATRIALE
 - VALVOLE CARDIACHE
 - ENDOCARDITE
 - INFARTO CON TROMBI
- 2) ALTRA ORIGINE:**
- ROTTURA PLACCA ATEROMASICA
(MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA)
 - EMBOLI GRASSI
 - EMBOLI TUMORALI

NEFROPATIE VASCOLARI

STENOSI DELLA ARTERIA RENALE
TROMBOSI DELLA VENA RENALE
INFARTO RENALE

NEFROANGIOSCLEROSI
MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA
VASCULITI
MICROANGIOPATIA TROMBOTICA
SCLERODERMIA

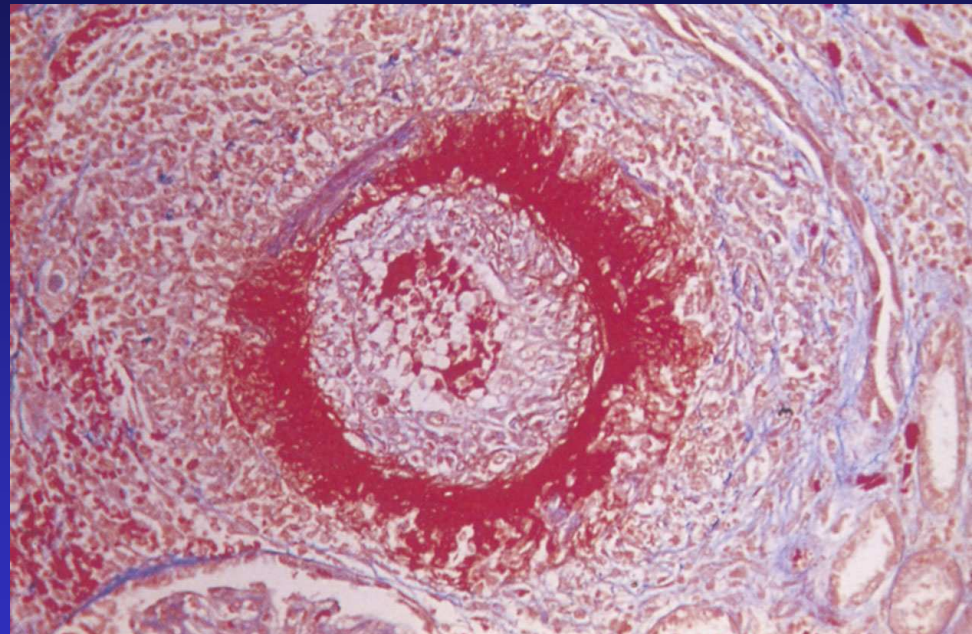
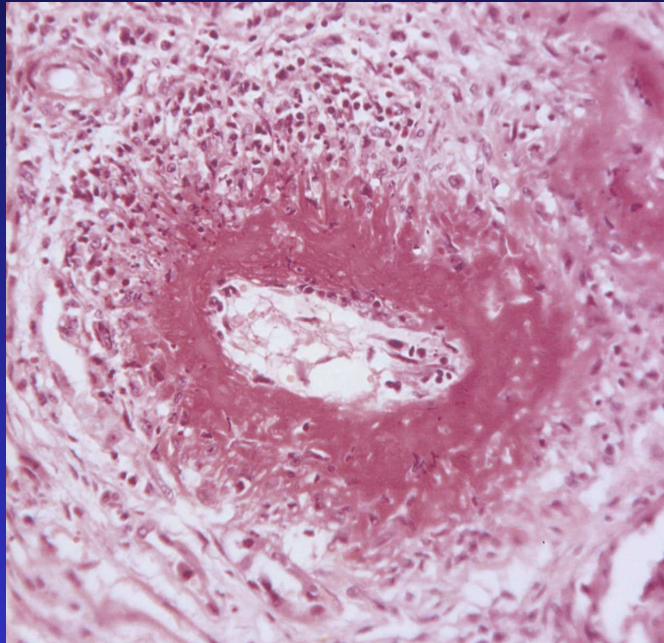
VASCULITI

-MALATTIE CARATTERIZZATE DA UN PROCESSO
INFIAMMATORIO-NECROTICO DELLA PARETE VASALE

-POSSONO INTERESSARE QUALUNQUE TIPO DI VASO
IN QUALUNQUE ORGANO DANDO LUOGO A VARIABILI
QUADRI CLINICI

-SONO MALATTIE SISTEMICHE IN CUI IL RENE E'
FREQUENTEMENTE COINVOLTO SOPRATTUTTO NELLE
FORME CON INTERESSAMENTO DEI VASI DI PICCOLO
CALIBRO

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Vasculiti

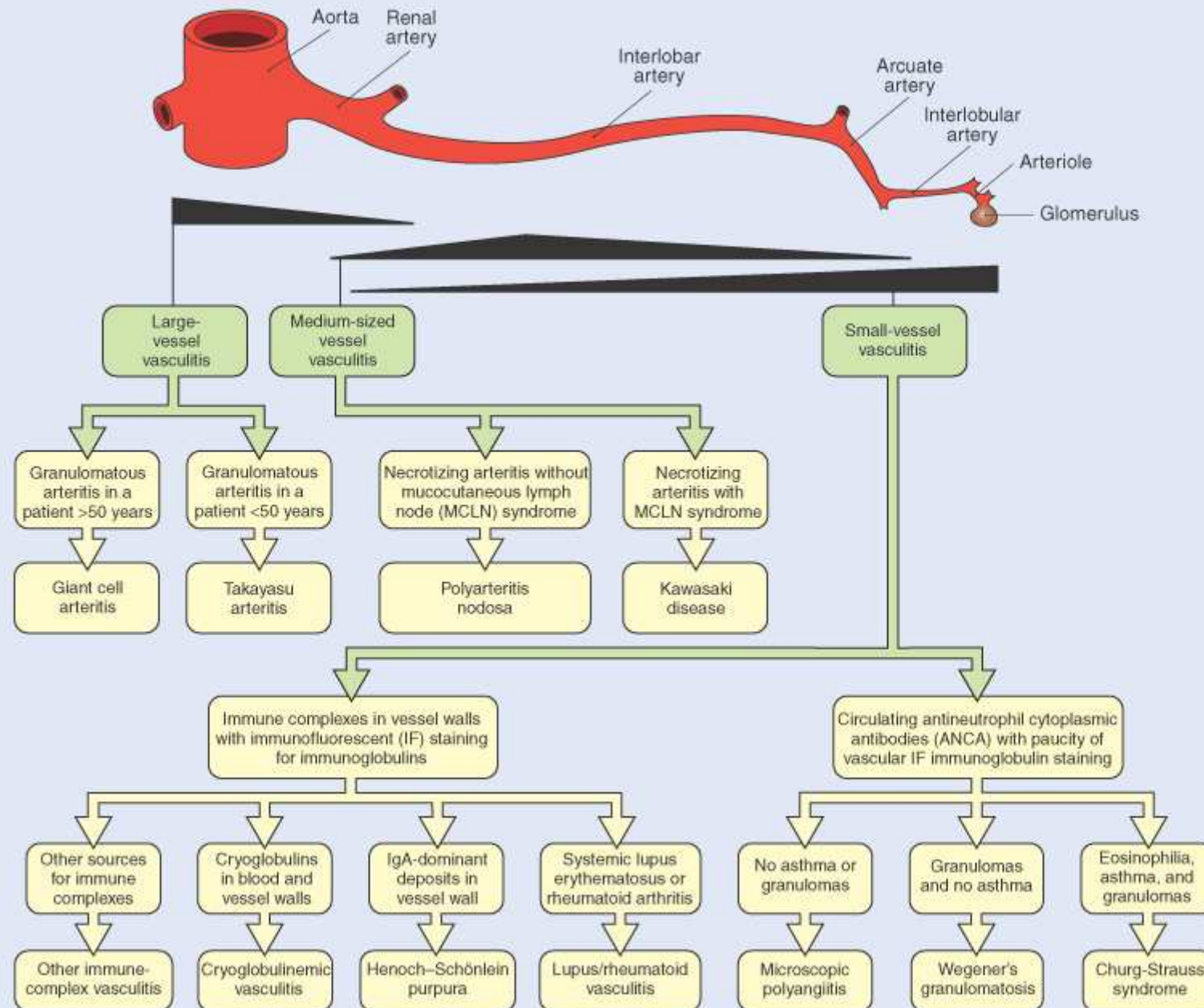
Definizione:

Lesioni infiammatorie dei vasi (arterie, arteriole, capillari, venule) con necrosi e infiammazione della parete e perivascolare.

Classificazione.

In rapporto al calibro dei vasi interessati e al quadro clinico-laboratoristico

Renal vascular involvement in vasculitides



(Adapted from Jennette JC, Falk RJ: Renal involvement in systemic vasculitis. In Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, et al, eds.

VASCULITI

VASCULITI DEI GROSSI VASI

Arterite a cellule giganti

Arterite di Takayasu

VASCULITI DEI VASI DI MEDIO CALIBRO

Poliarterite nodosa

VASCULITI DEI VASI DI PICCOLO CALIBRO(arteriole, capillari, venule)

Vasculiti ANCA associate :Poliarterite microscopica
Granulomatosi di Wegener
Sindrome di Ghurg-Straussa

Vasculiti da IMC :S-Henoch
Crioglobulinemia
Associate con malattie del connettivo(les, artrite reumatoide)
Farmaci
Infezioni
Neoplasie
Malattia da siero

PRINCIPALI VASCULITI ASSOCIATE AD INTERESSAMENTO RENALE

CALIBRO VASI COLPITI

INTERESSAMENTO RENALE

MEDIO CALIBRO

POLIARTERITE NODOSA

IPERTENSIONE
INSUFFICIENZA RENALE
A LENTA EVOLUZIONE

PICCOLO CALIBRO
(arteriole, capillari)

MICROPOLIARTERITE

GRANULOMATOSI DI
WEGENER

S. DI CHURG-STRAUSS

INSUFFICIENZA RENALE
A RAPIDA EVOLUZIONE

PATOGENESI DELLE VASCULITI

- IMMUNOCOMPLESSI
- ANCA
- T cells

VASCULITI DA IMMUNOCOMPLESSI

- Malattia da siero (sieri immuni, farmaci)
- Antigeni virali (HCV e crioglobulinemia, HBsAg e PAN)
- Antigeni self (dsDNA nel LES, RF nella AR)
- Altri Antigeni (tumoriali ecc)

PATOGENESI DELLE VASCULITI IMMUNOCOMPLESSI

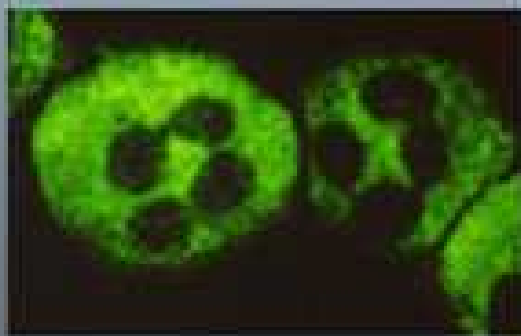
- Deposito subendoteliale degli IC (facilitato da rilascio di amine vasoattive da basofili e piastrine)
- Attivazione del Complemento: → richiamo PMN e rilascio di radicali O₂
- Danno della parete vasale (infiammazione e necrosi)

ANCA-associated small vessel vasculitides

Wegener's granulomatosis

Microscopic polyangiitis

Churg Strauss syndrome



cANCA



pANCA

VASCULITI

Anti Neutrophil Cytoplasm Antibodies

- c ANCA: pattern IF citoplasmatico
diretti contro proteinasi 3 (Pr3)
Più frequenti nella granulomatosi
di Wegener
- p ANCA: pattern IF perinucleare
diretti contro mieloperossidasi
Più frequenti nella poliarterite
microscopica e nella Churg-Strauss

PATOGENESI VASCULITI ANCA ASSOCIATE

FATTORI PREDISPONENTI

- PREDISPOSIZIONE GENETICA
- DISREATTIVITA'
- AUTOIMMUNITA'

FATTORI SCATENANTI

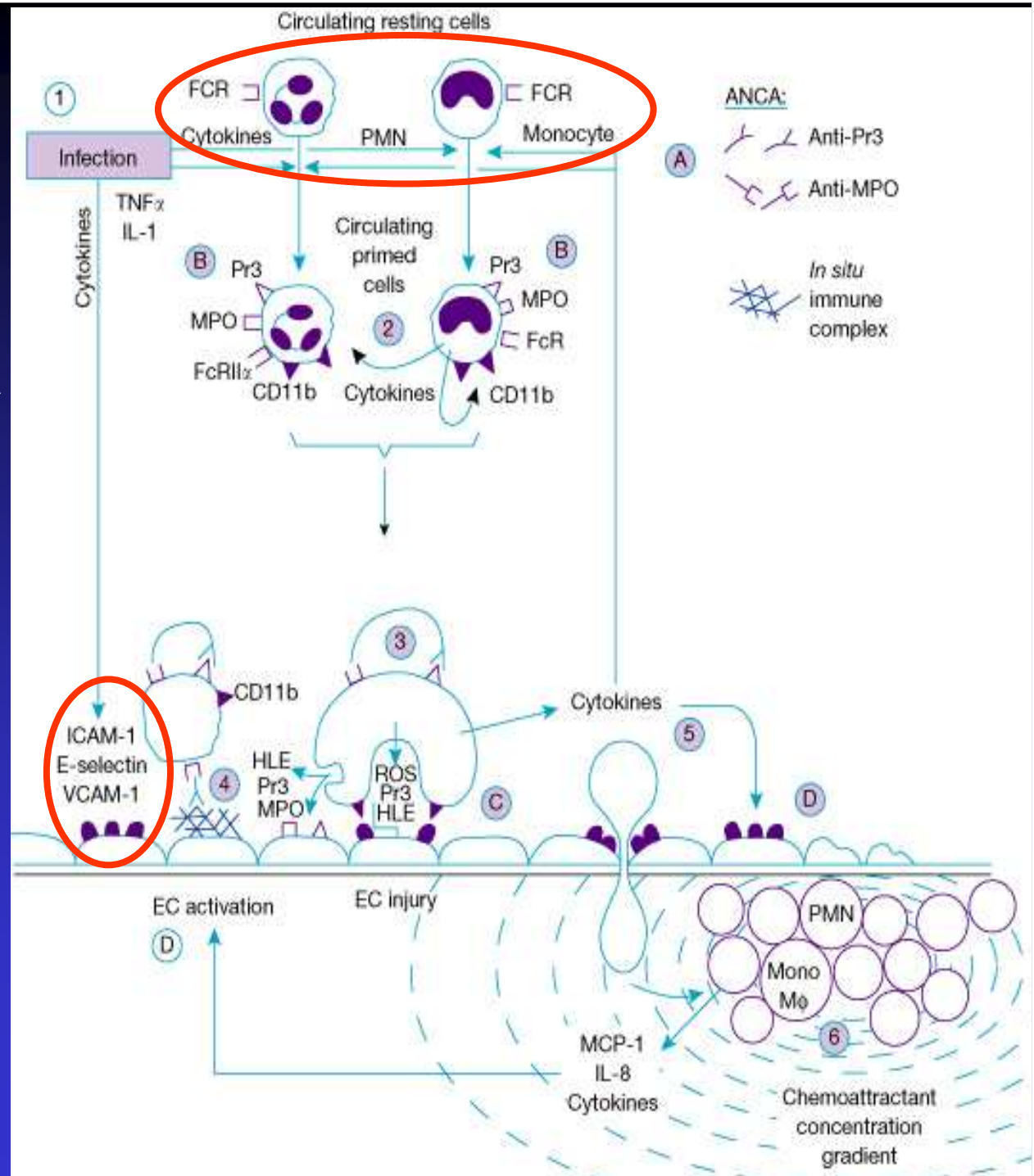
- INFEZIONI
- FARMACI
- TOSSICI
- ??????????

1) Citochine prodotte per infezioni causano upregolazione delle molecole di adesione sull'endotelio e "attivazione" di neutrofili e/o monociti

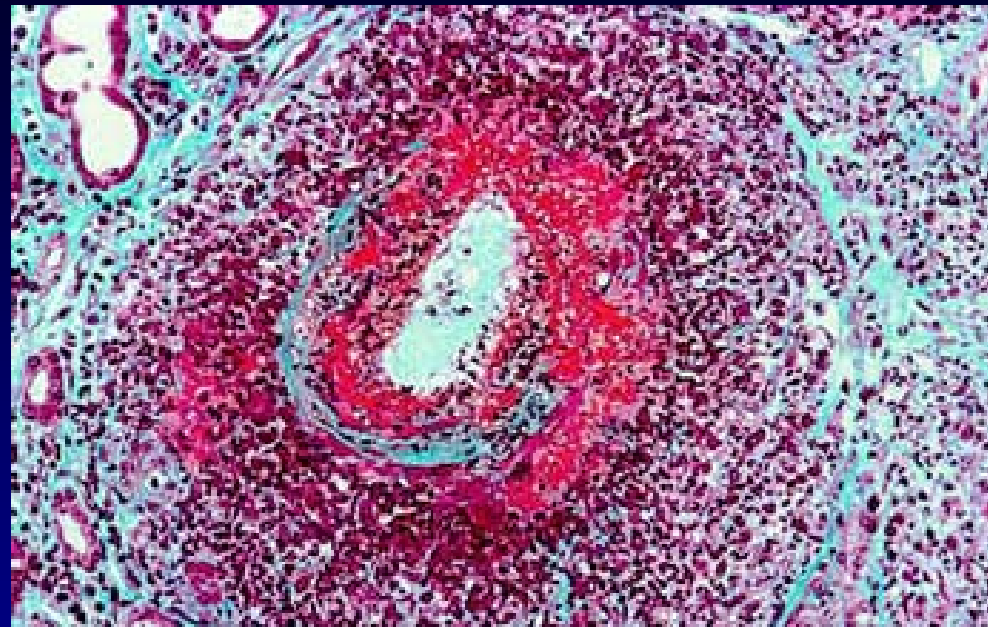
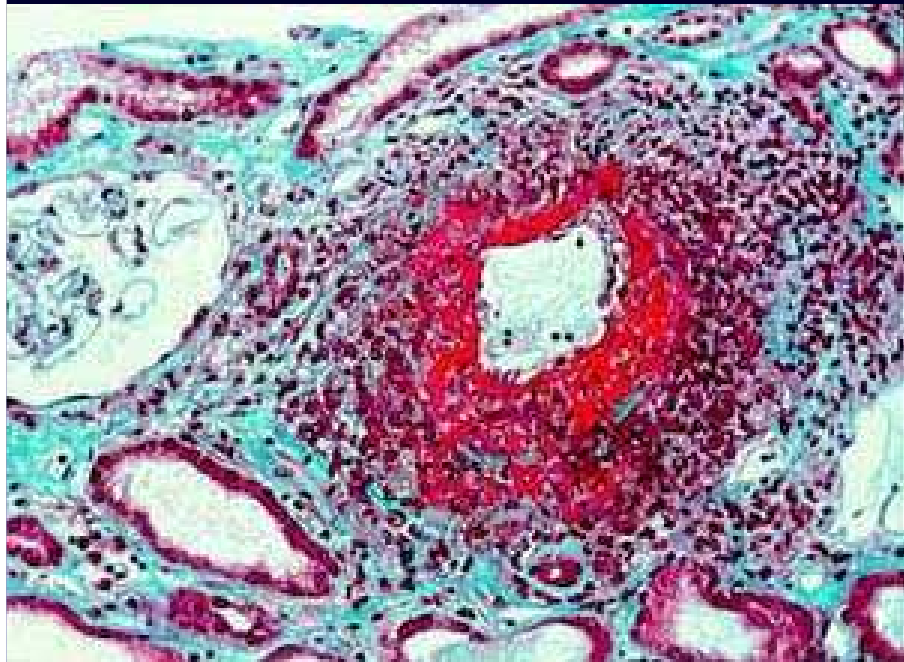
2) I neutrofili e/o monociti circolanti "attivati" esprimono gli Ag sulla superficie della cellula

3) Adesione di queste cellule sull'endotelio e loro "attacco" da parte degli ANCA

4) Rilascio di ROS ed enzimi lisosomiali con conseguente danno della parete vascolare



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

CLINICA DELLE VASCULITI

1 SINTOMI “ASPECIFICI”

- MALESSERE
- ASTENIA
- FEBBRE

2 SINTOMI “ORGANO-SPECIFICI”

- NEUROLOGICI (neuriti periferiche)
- MUSCOLO-SCHELETRICI (artromialgie)
- GASTROINTESTINALI
- POLMONARI
- CUTANEI (porpora , noduli)
- CARDIOVASCOLARI
- RENALI

Vasculiti con interessamento renale (Vasculiti ANCA-associate)

Interessamento organi/sistemi (%)	Poliarterite microscopica	Granulomatosi di Wegener
Cute	40	40
Polmoni	50	90
Naso, orecchio, gola	35	90
Muscoloschelet.	60	60
Neurologico	30	50
Gastrointestinale	50	50
<u>Rene</u>	90	80

POLIARTERITE MICROSCOPICA

SINTOMI EXTRA-RENALI

Febbre; Artromialgie; Neuriti periferiche; Porpora

SINTOMI POLMONARI

Infiltrati polmonari ; Emorragie

SINTOMI RENALI

Insufficienza renale rapidamente progressiva

Più frequentemente associata con pANCA

POLIARTERITE MICROSCOPICA

LESIONI ISTOLOGICHE RENALI

1. ARTERIOLE – CAPILLARI

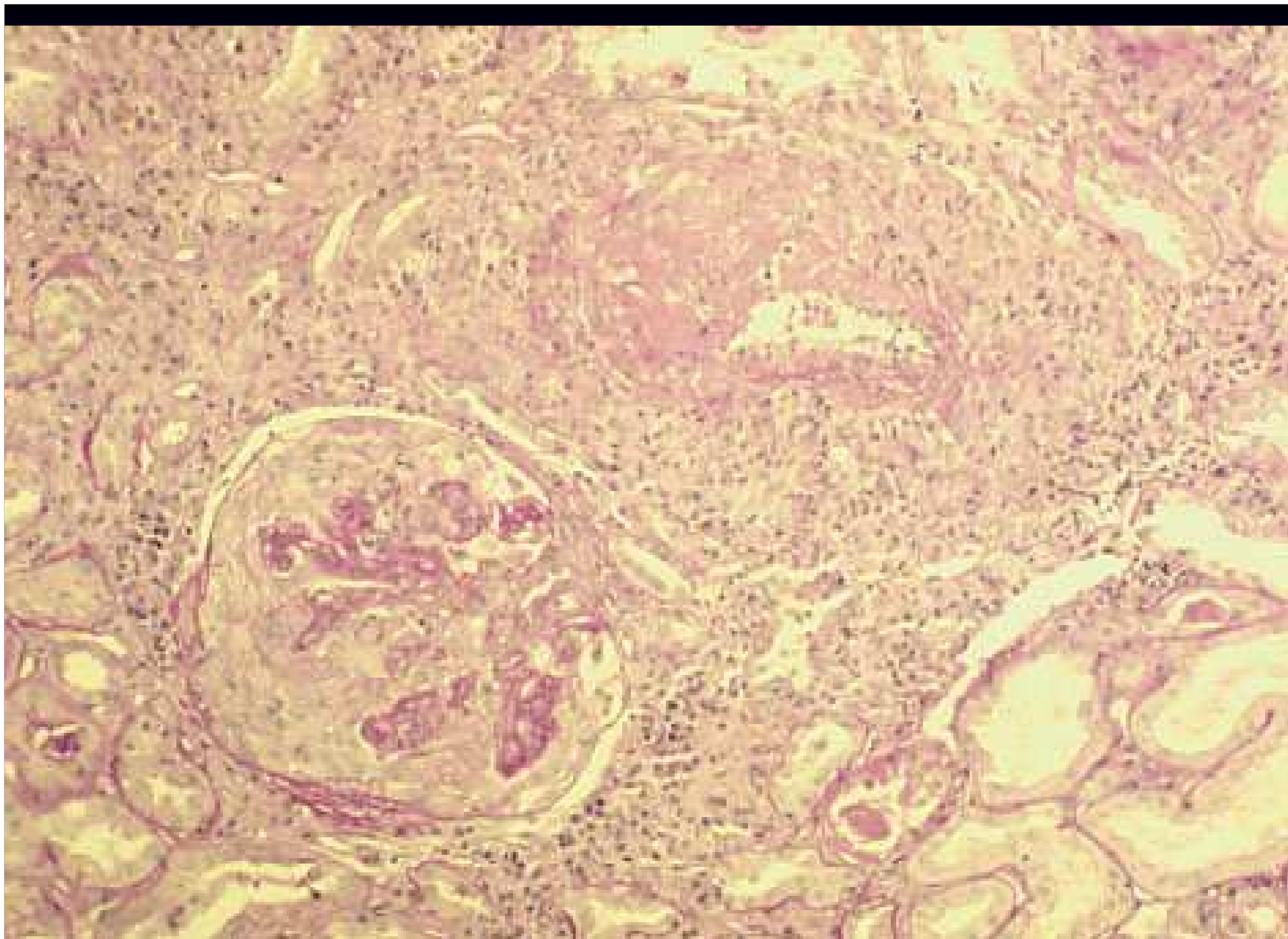
- INFILTRATI
- NECROSI

2. GLOMERULI

- NECROSI DELLE ANSE GLOMERULARI
- PROLIFERAZIONE EXTRACAPILLARE

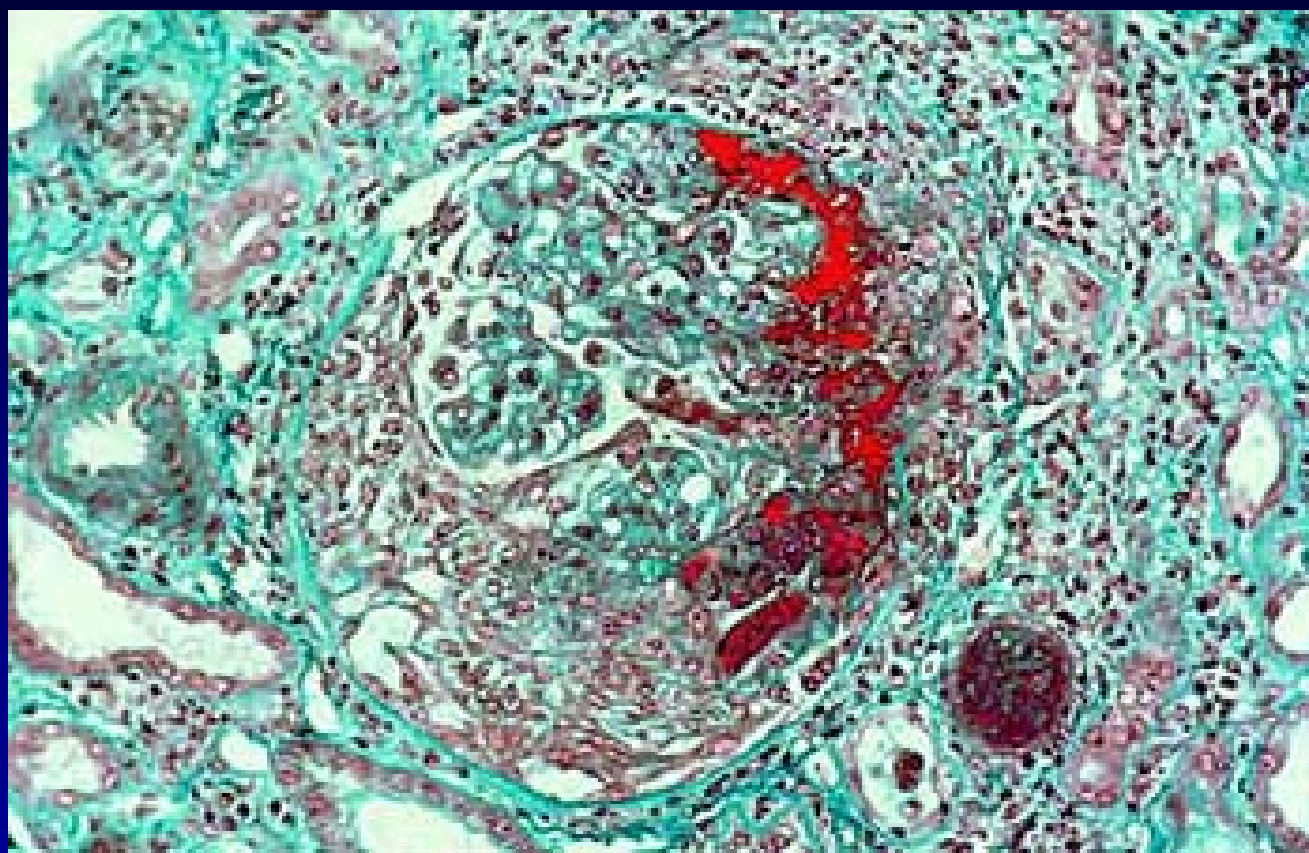
**IN ALCUNI CASI SOLO INTERESSAMENTO DEI
GLOMERULI**

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



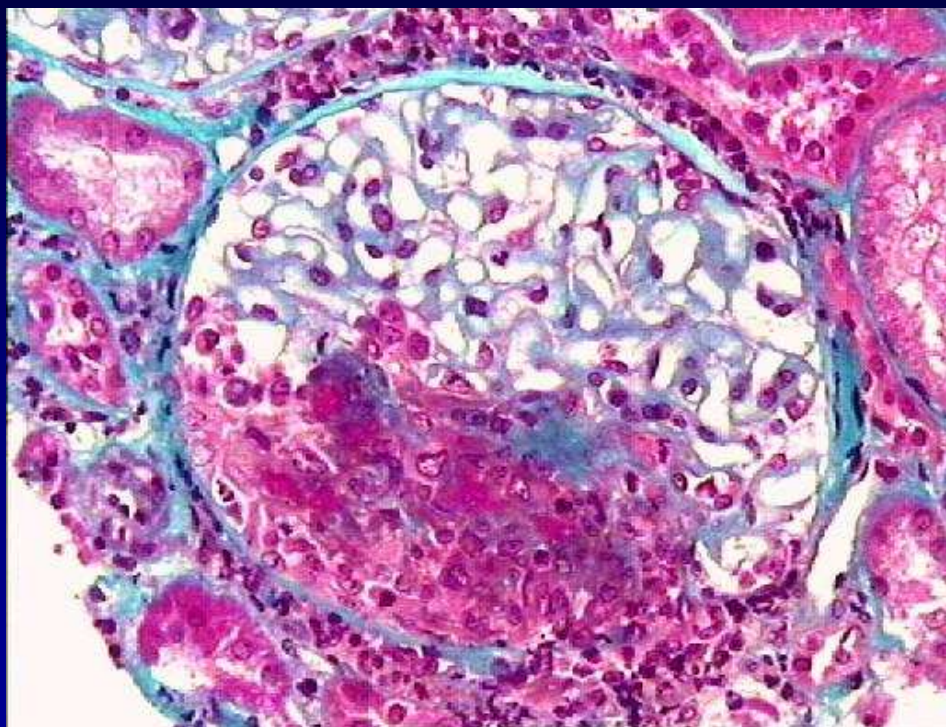
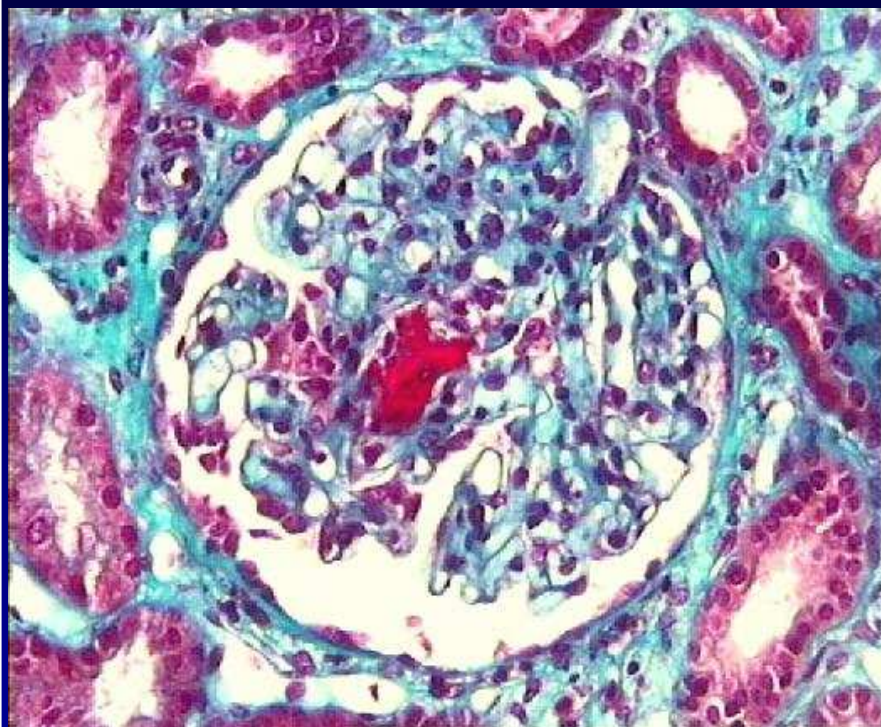
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



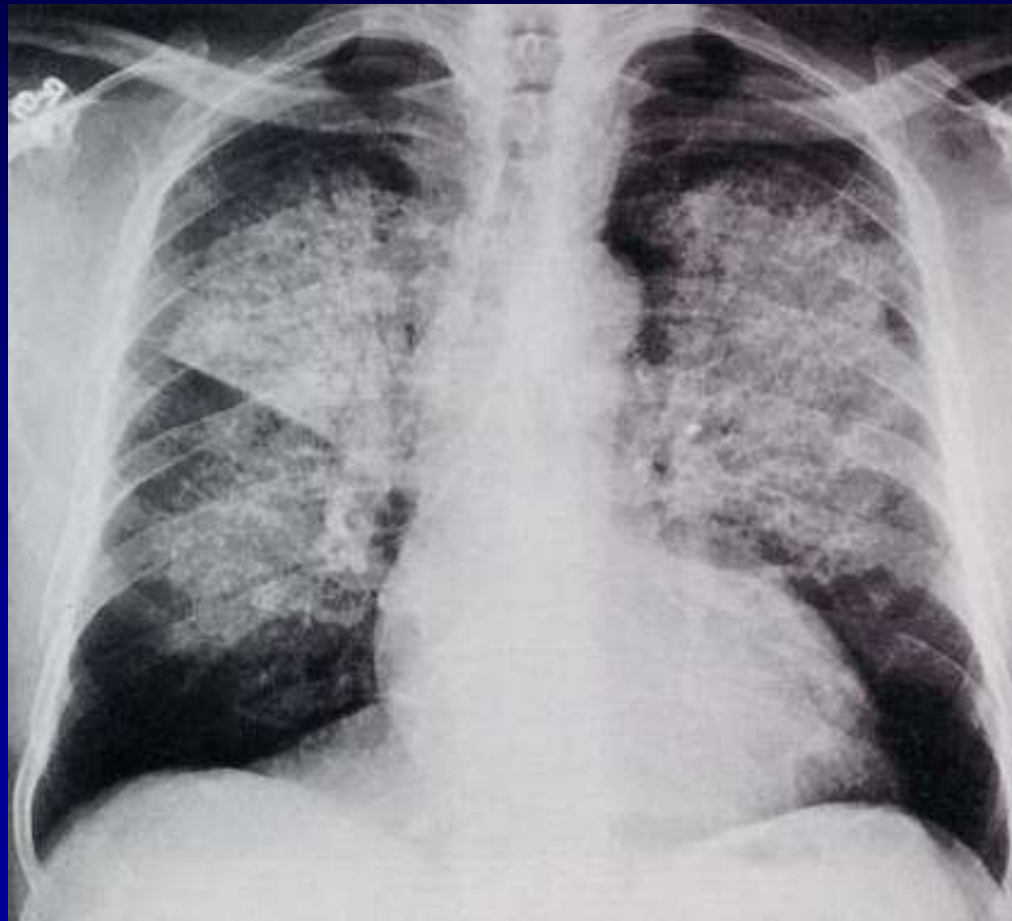
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Emorragia alveolare



GRANULOMATOSI DI WEGENER

CLASSICA TRIADE

VASCULITE GRANULOMATOSA :

A) DEL TRATTO RESPIRATORIO SUPERIORE

(nasofaringe e seni paranasali)

B) DEI POLMONI (cavitazioni e noduli)

C) DEL RENE (-necrosi delle arteriole granulomi perivascolari

-necrosi capillari glomerulari
-granulomi periglomerulari)

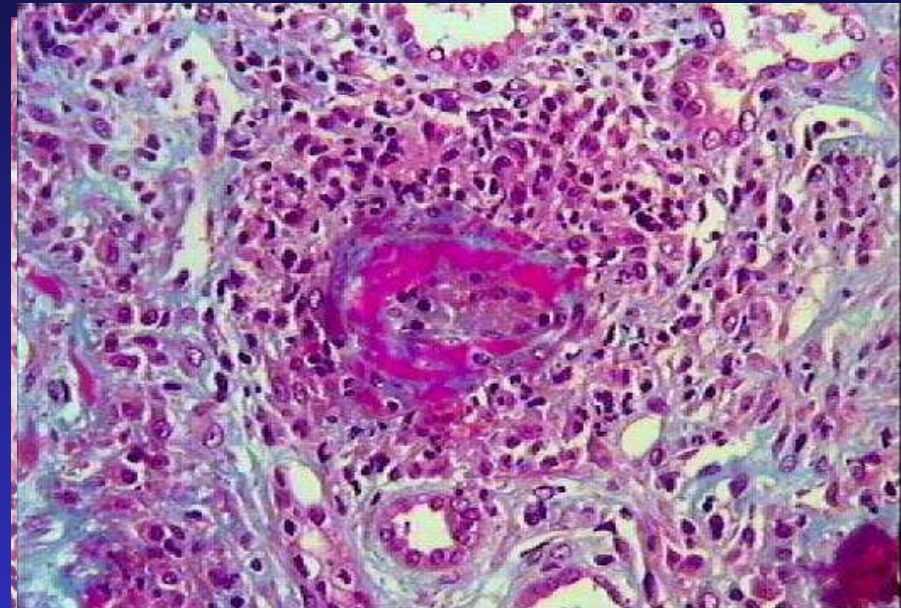
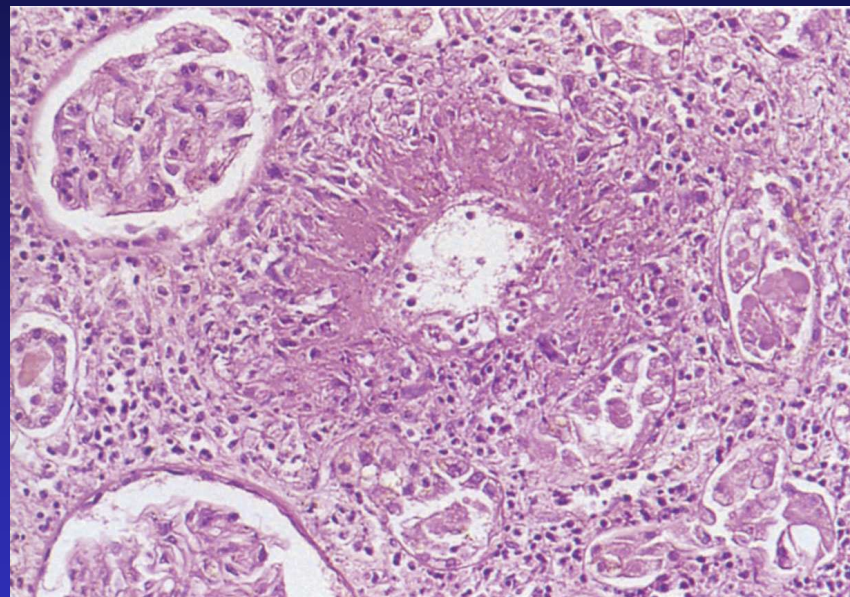
Più frequentemente associata con C Anca

GRANULOMATOSI DI WEGENER

-SINTOMI ASPECIFICI : -FEBBRE - ARTROMIALGIE -
PORPORA - NEURITI

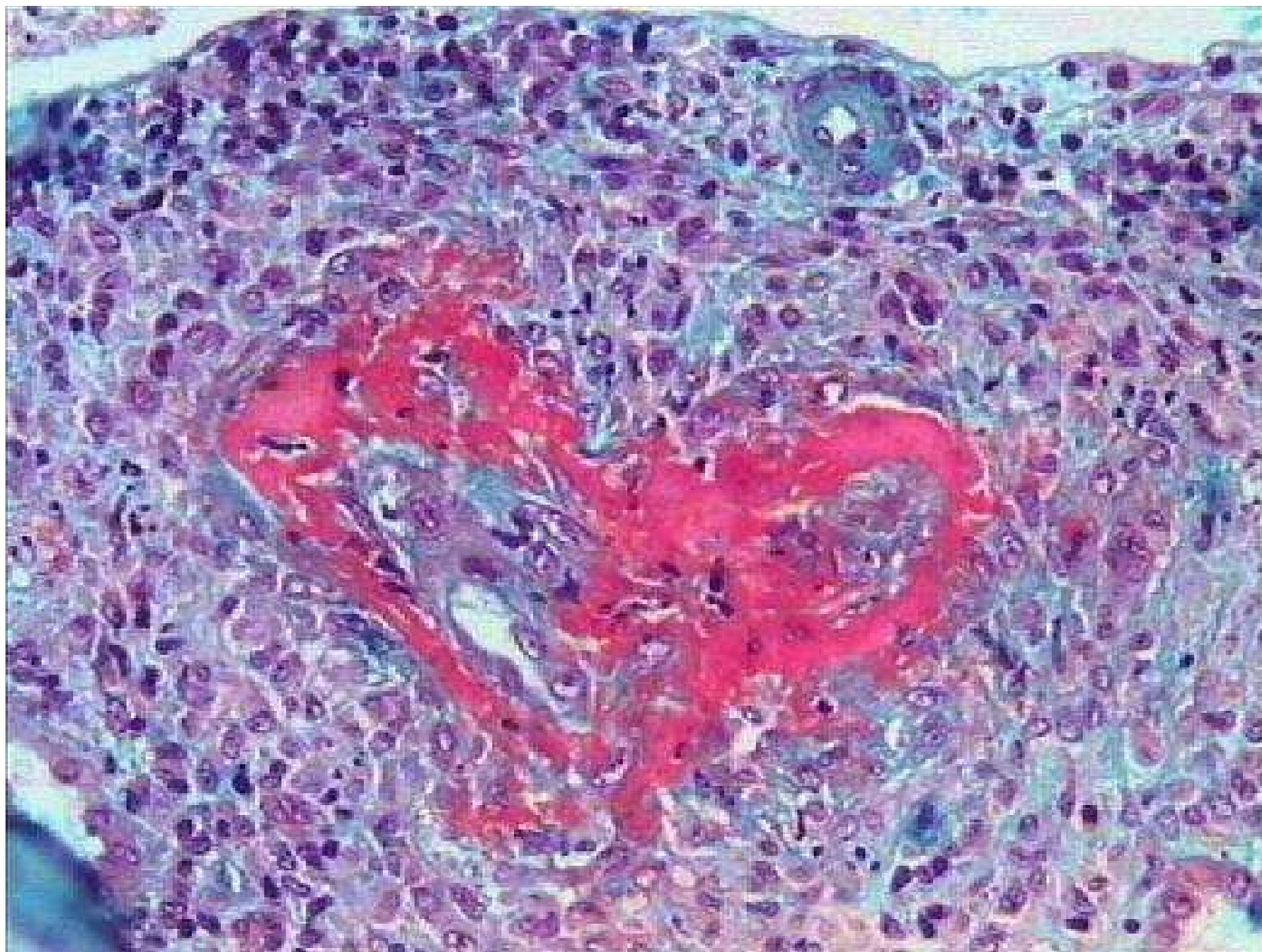
-SINTOMI RENALI : -INSUFFICIENZA RENALE
ACUTA O A RAPIDA EVOL.

-SINTOMI SPECIFICI : -RINORREA
-SINUSITI
-OTITI
-POLMONE
*RX NODULI SPESSO CAVITATI
*EMOTTISI



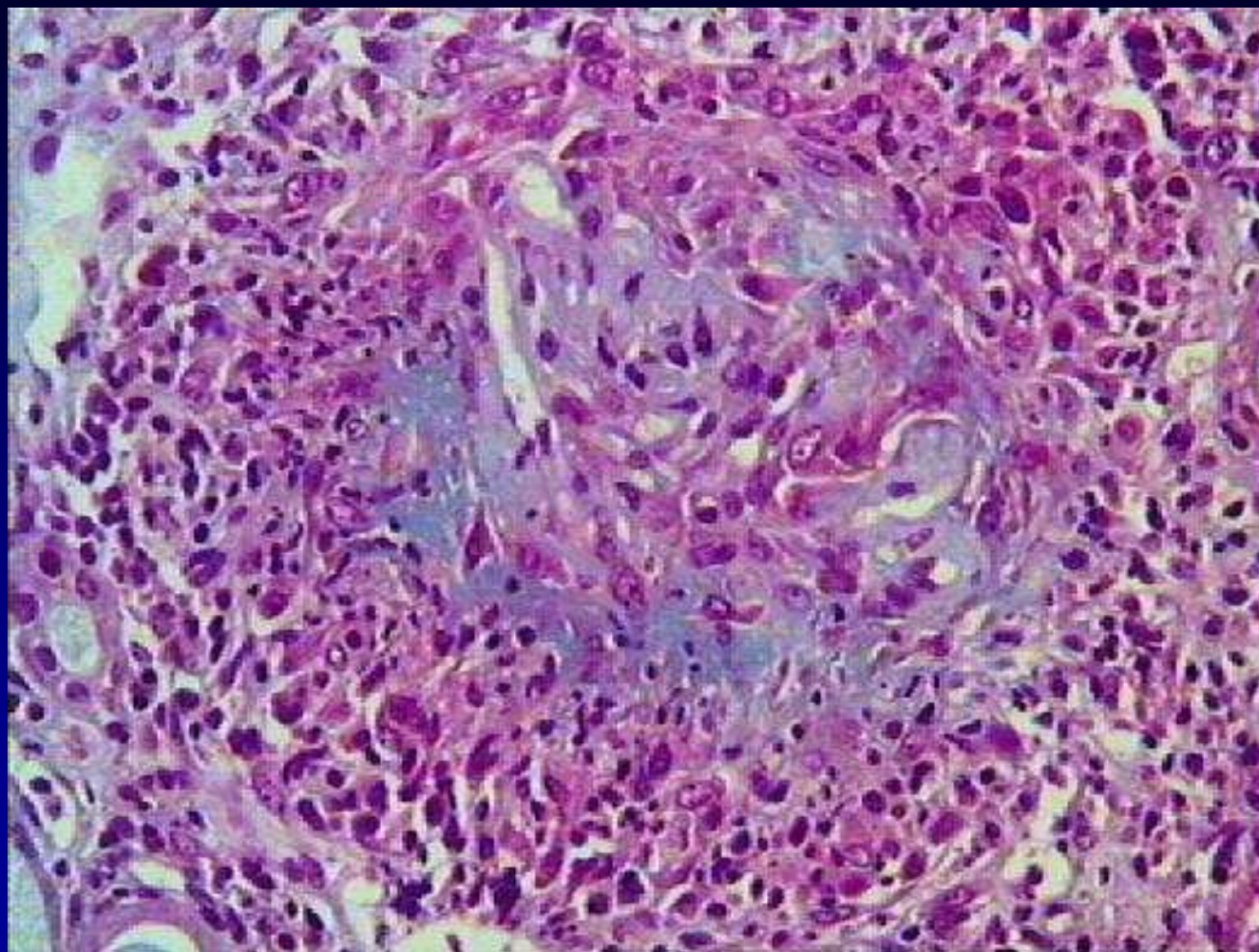
GRANULOMATOSI DI WEGENER

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

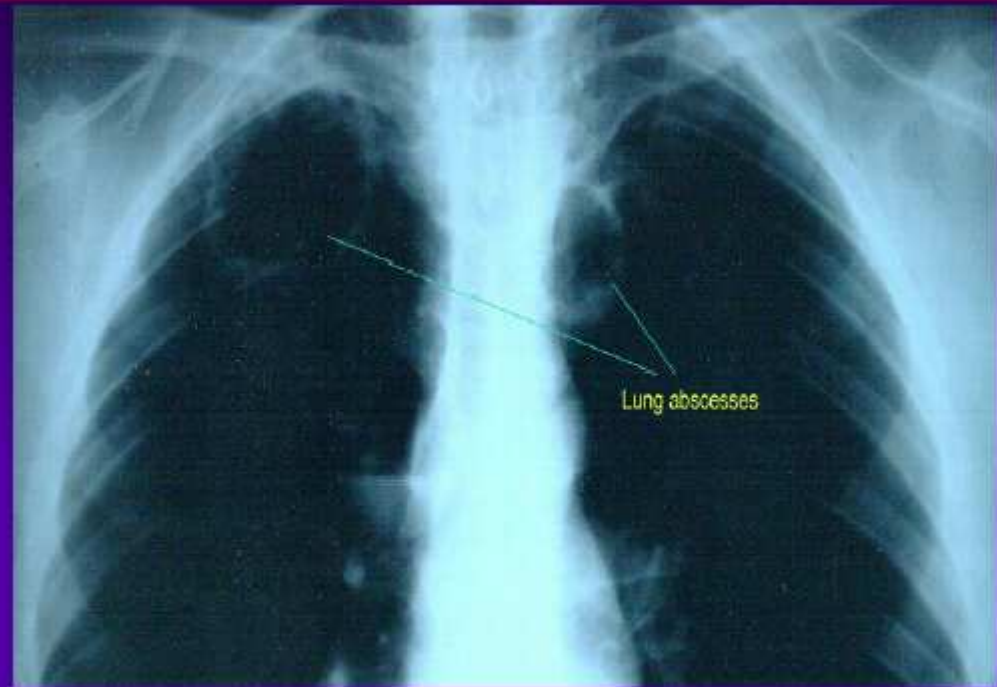


NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

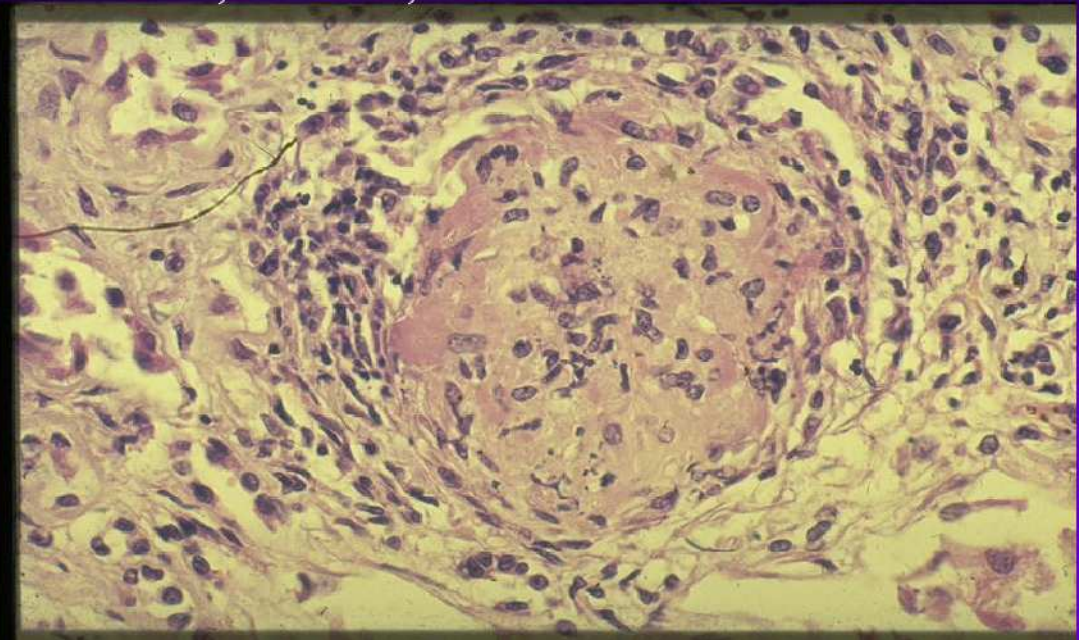


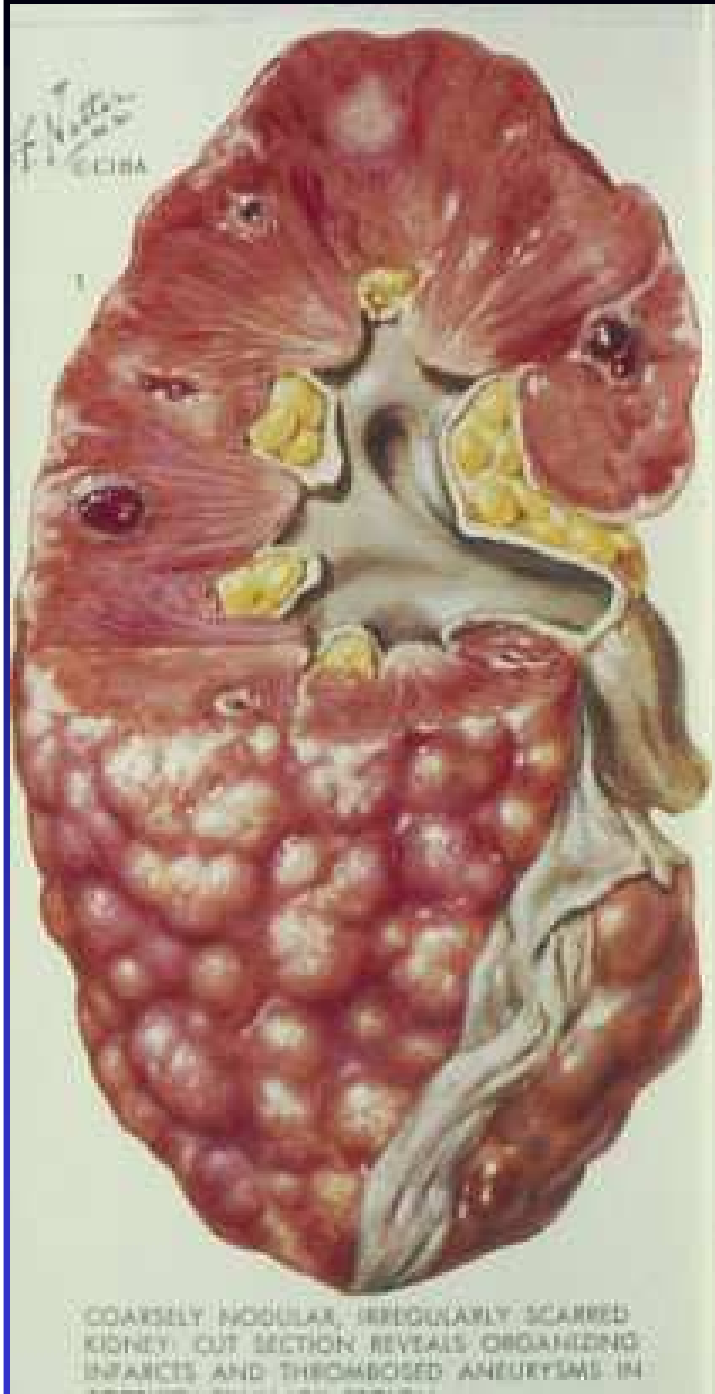
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



WEGENER

Vasculitis, Necrosis, Granulomas





Medium-sized vessel vasculitis

Polyarteritis nodosa

Necrotizing inflammation of medium-sized and small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules

Ipertensione

Insufficienza renale a lenta evoluzione

POLIARTERITE NODOSA

-INTERESSA PREVALENTEMENTE LE ARTERIE DI MEDIO CALIBRO (interlobulari ; arcuate)

-INFILTRATI INFIAMMATORI E NECROSI DELLA PARETE



DILATAZIONE ANEURISMATICA

ROTTURA

TROMBOSI

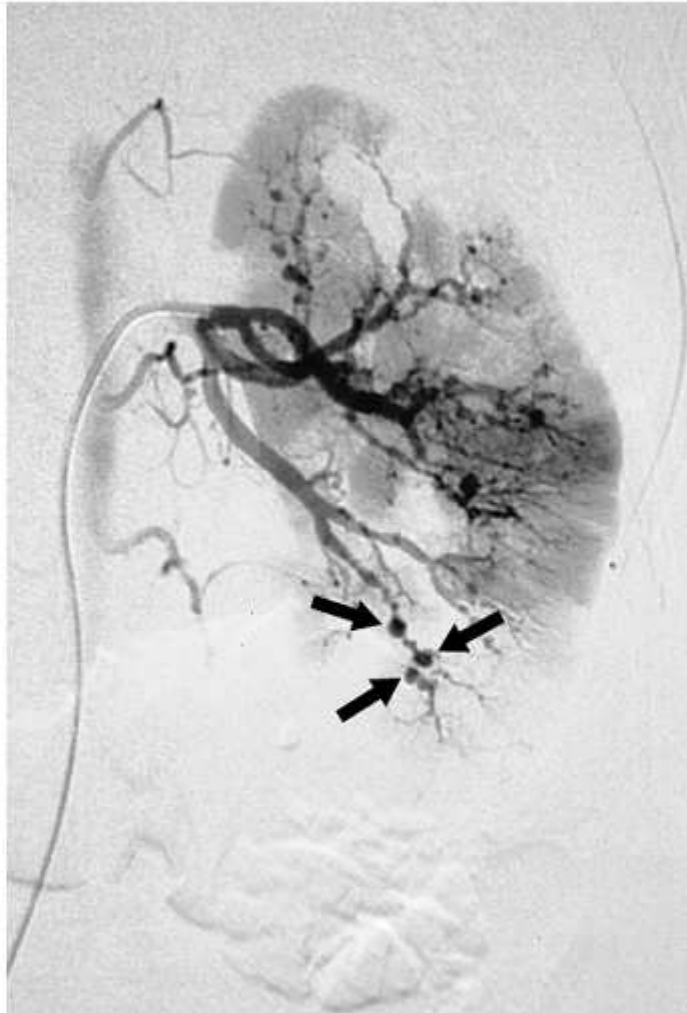


ANEURISMI

EMORRAGIE

INFARTI RENALI

-I GLOMERULI SONO INTERESSATI INDIRETTAMENTE (per ischemia)



© 2003, Elsevier Limited. All rights reserved.

Poliarterite nodosa

Microangiopatia Trombotica

Definizione :

Sindrome caratterizzata da:

Anemia emolitica microangiopatica

Piastrinopenia

Insufficienza renale acuta

Microangiopatia Trombotica

Definizione

Sindrome caratterizzata da:

Anemia emolitica microangiopatica

Piastrinopenia

Insufficienza renale acuta

Patogenesi:

Trombosi piastrinica nel microcircolo

Microangiopatia Trombotica

1) *Sindrome emolitico-uremica* : più frequente nell'infanzia, compromissione renale spesso prevalente

2) *Porpora trombotica trombocitopenica*

(Morbo di Moschowitz): più frequente nell'adulto; severe manifestazioni sistemiche (neurologiche, cardiache, ecc.)

Sindrome Emolitico-Uremica

Anemia emolitica, microangiopatia, trombocitopenia, insufficienza renale dovuta a trombi di piastrine nella microcircolazione renale

Epidemiologia

Più frequente causa di insufficienza renale acuta nel bambino (2/100.000 per anno). Picco di incidenza in bambini di età inferiore a 5 a.

Sindrome Emolitico-Uremica

Eziopatogenesi (1)

- Infezione
- Fattori genetici

Nel 90% circa dei casi dell'infanzia la malattia è associata da infezione da particolari ceppi di *E.Coli* (0157:H7) o da *Shighella dysenteriae*, produttori di endotossine (verotossine) che si legano a recettori specifici presenti sulle cellule endoteliali (in particolare endotelio dei capillari glomerulari e arteriole renali con affinità migliaia di volte superiore ad altri endoteli).

Sindrome Emolitico-Uremica

Eziopatogenesi (2)

- a) Danno endoteliale
- b) Aggregazione piastrinica intravascolare per inadeguata scissione larghi multimeri del fattore di von Willebrand
- c) Coagulazione intravascolare e frammentazione dei globuli rossi

Sindrome Emolitico-Uremica

Fonti di infezione

Carne poco cotta, latte non pastorizzato, formaggi, acqua.

Infezione per contatto (scarsa igiene)

Quadro Clinico (1)

Sintomi prodromici

Episodi gastroenterici (colite emorragica)

Infezioni vie aeree superiori

Sindrome Emolitico-Uremica

Quadro Clinico (2)

Dopo 7-10 gg dai sintomi prodromici comparsa di

- Pallore, astenia, manifestazioni cutanee (porpora, petecchie), oligo-anuria
- Dolori addominali, febbre, manifestazioni neurologiche
- Ipertensione arteriosa
- Epatosplenomegalia, ittero

Sindrome Emolitico-Uremica

Laboratorio

- Anemia con frammentazione degli eritrociti (schistociti)
- Piastrinopenia
- Aumento bilirubina; riduzione aptoglobine (segno di emolisi)
- Riduzione fibrinogeno; aumento FDP (prodotti di degradazione della fibrina)
- Insufficienza renale

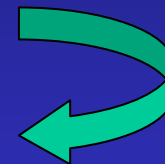
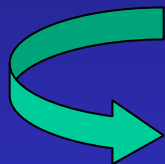
PATOGENESI MICROANGIOPATIA TROMBOTICA

DIFETTI CONGENITI PREDISPONENTI

- ANOMALO vWF
- RIDOTTA ATTIVITA' FATTORE H
- RIDOTTA ATTIVITA' ALTRE PROTEINE REGOLATRICI DEL COMPLEMENTO

FATTORI SCATENANTI

- ESO O ENDOTOSSINE
- VIRUS (HIV)
- ANTICORPI
- IMMUNOCOMPLESSI
- FARMACI



DANNO ENDOTELIALE



- PERDITA DELLA CAPACITA' ANTITROMBOTICA DELL'ENDOTELIO
- ATTIVAZIONE DEI LEUCOCITI
- ANOMALA FRAMMENTAZIONE Vwf



MICROANGIOPATIA TROMBOTICA

Drug associated thrombotic microangiopathy

Drugs used in cancer therapy

Mitomycin C *

Tamoxifen *

Bleomycin *

Cisplatin *

Gemcitabine

Deoxycorformycin

Methil-CCNU

Daunorubicin

Cytosine arabinoside

Neocarcinostatin

Other drugs

Ticlopidine/clopidogrel *

Quinine *

Interferon *

Calcineurin inhibitors *

OKT3 *

Oral contraceptives

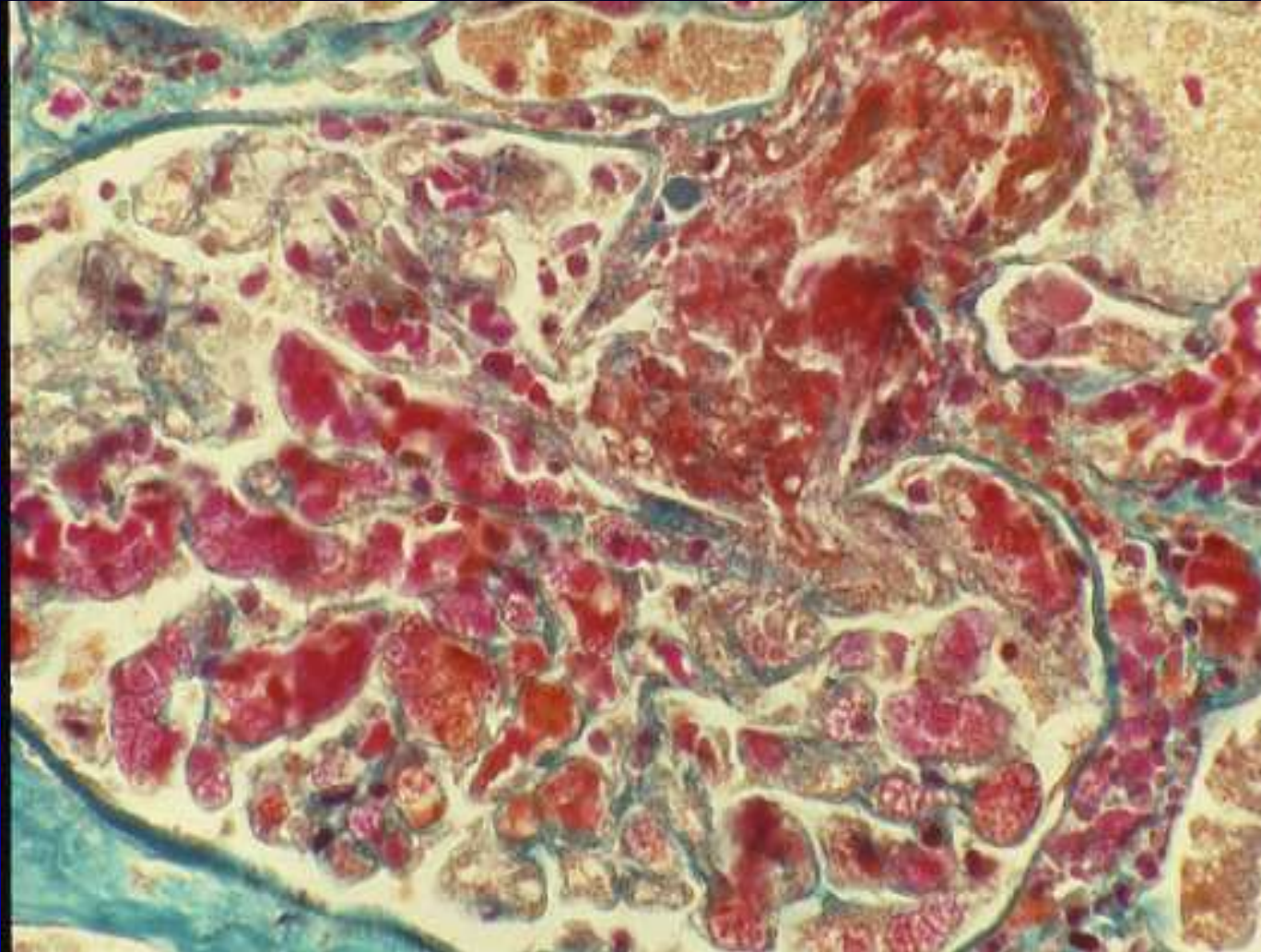
Penicillin

Rifampin (rifampicin)

Metronidazole

* drugs most commonly involved in drug associated TMA

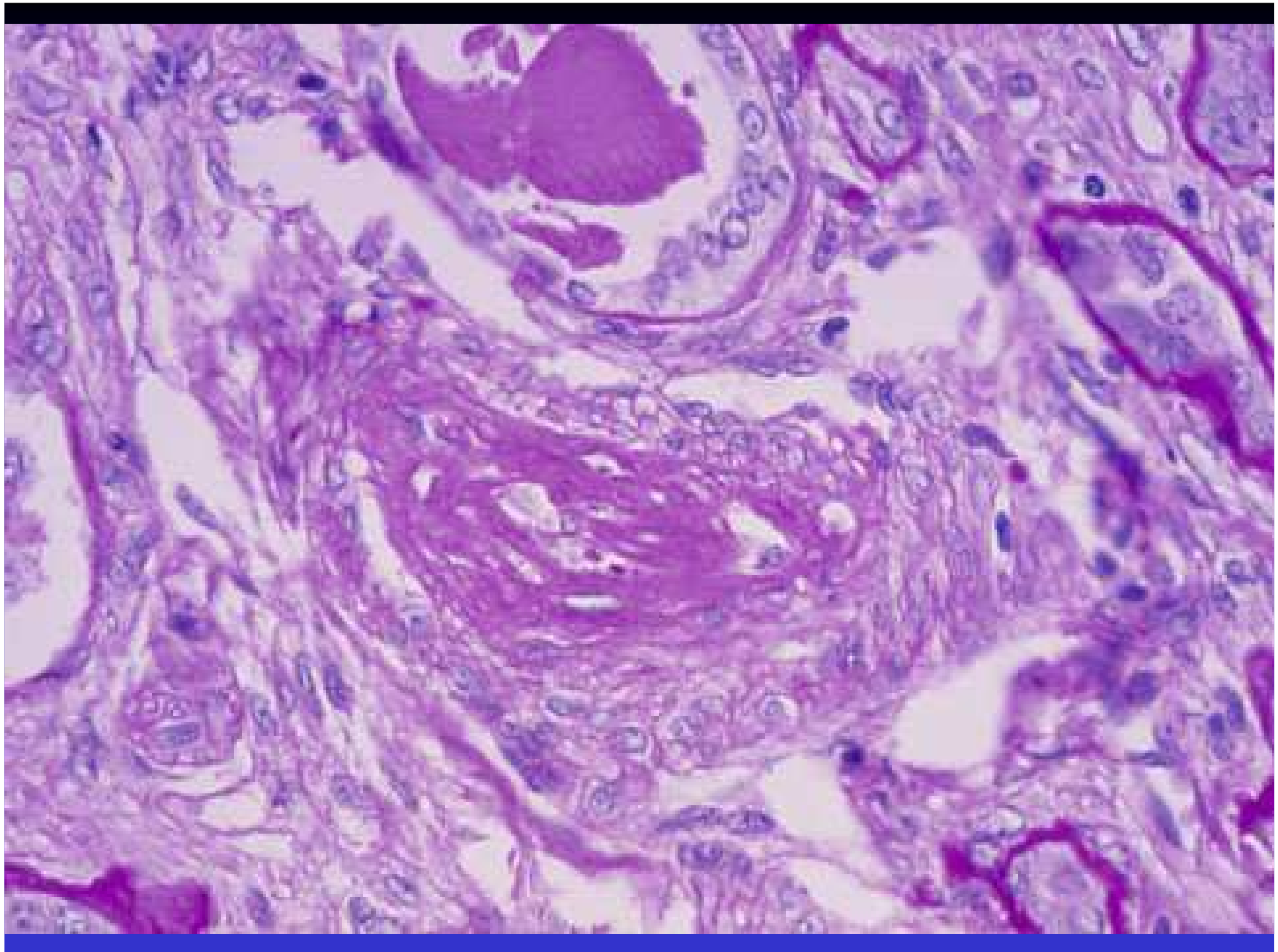
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



MICROANGIOPATIA TROMBOTICA

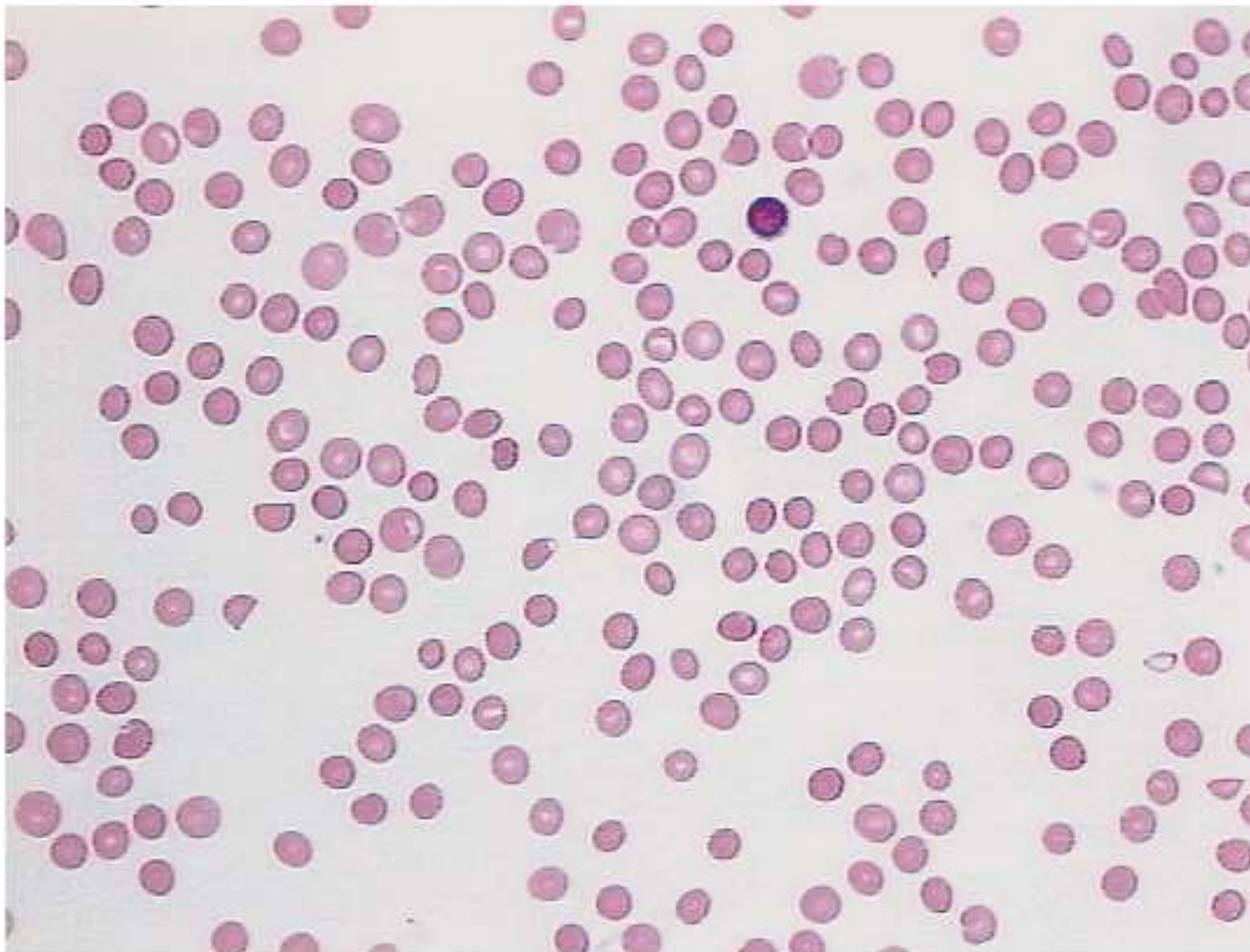
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

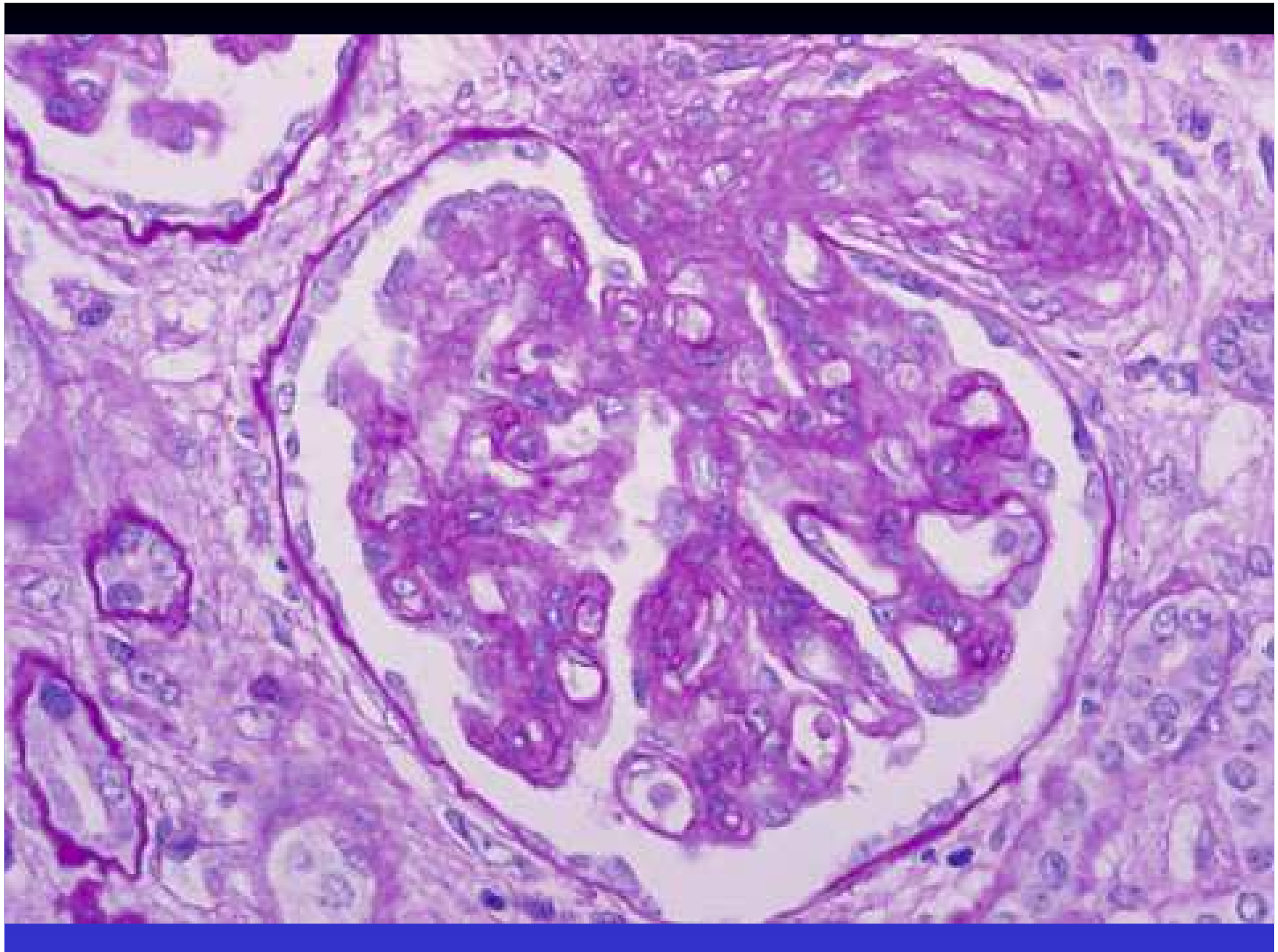
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



© 2003, Elsevier Limited. All rights reserved.

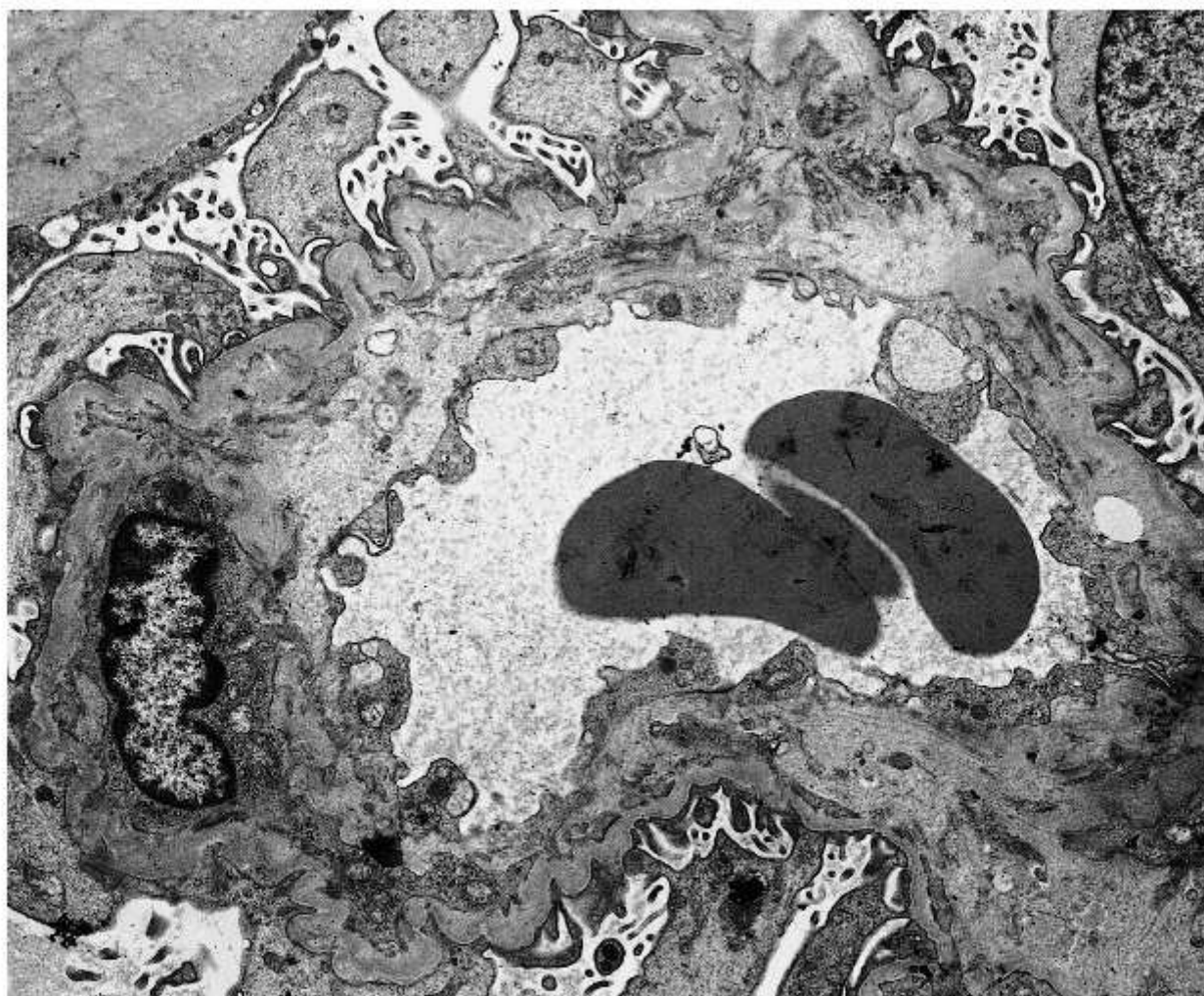
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

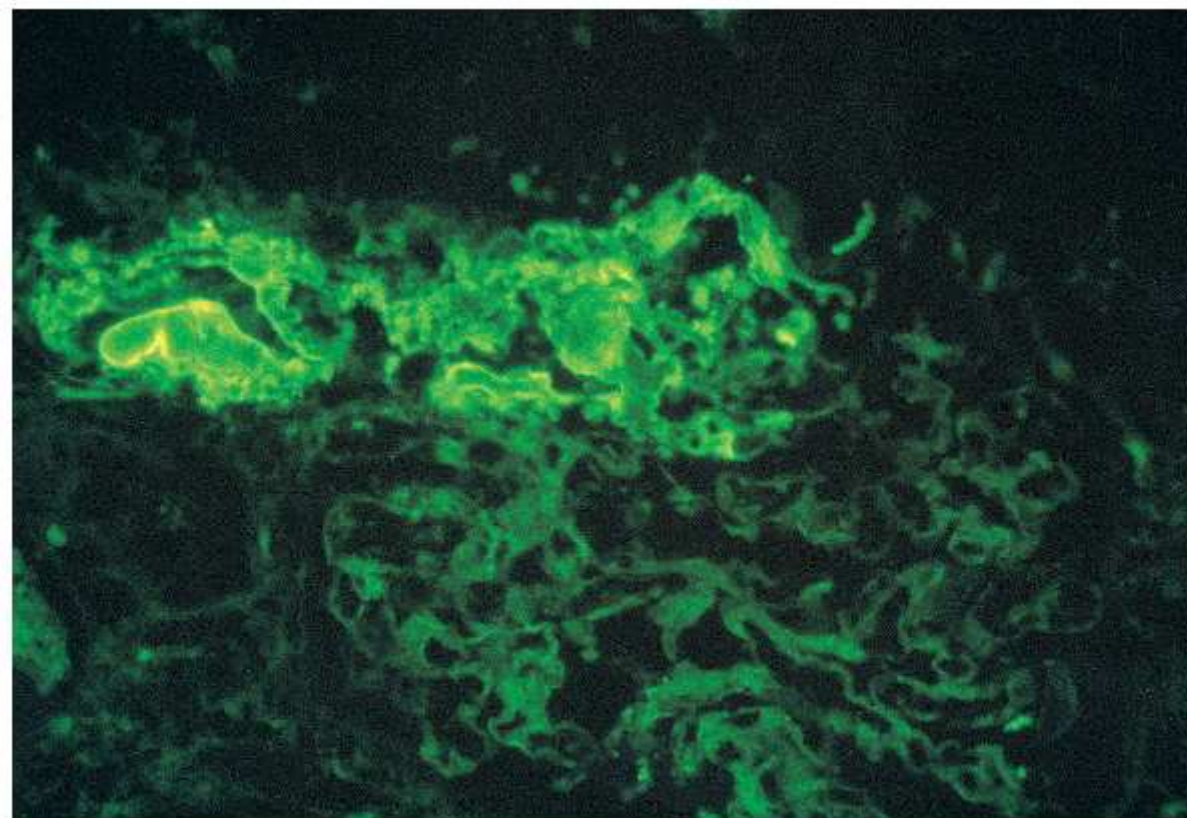
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



© 2003, Elsevier Limited. All rights reserved.

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



© 2003, Elsevier Limited. All rights reserved.

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

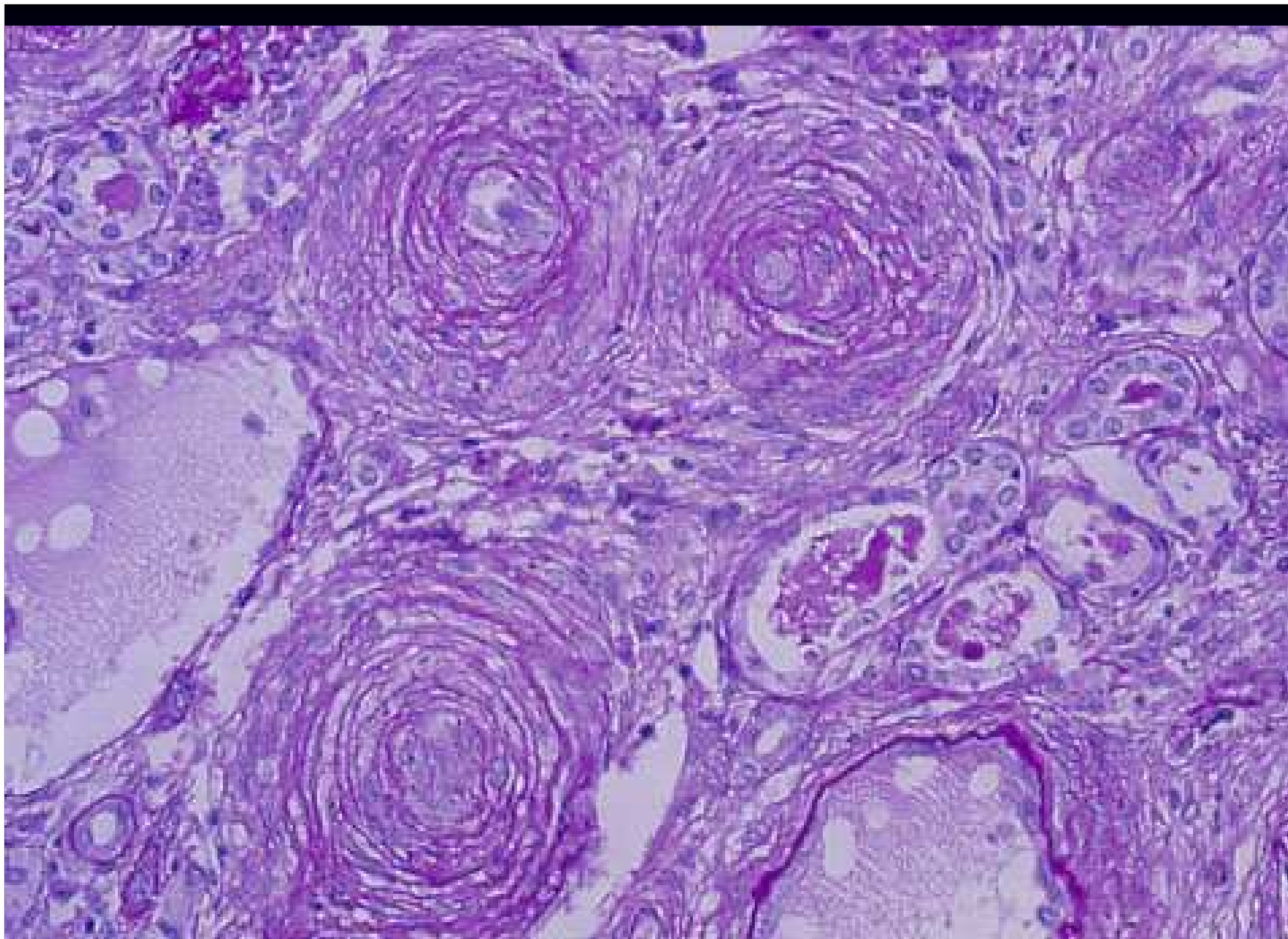
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



© 2003, Elsevier Limited. All rights reserved.

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

**CONDIZIONE MORBOSA CARATTERIZZATA DA UNA RAPIDA
(ALCUNE ORE/ALCUNI GIORNI) RIDUZIONE DELLE FUNZIONI
RENALI CONSEGUENTE AD ALTERAZIONI FUNZIONALI O
STRUTTURALI DEI RENI**

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA)

DEFINIZIONE

IN LETTERATURA UTILIZZATI CRITERI MOLTO DIVERSI PER
DEFINIRE L'ENTITA' DELLA RIDUZIONE DELLA FUNZIONE RENALE
E QUINDI DELLA IRA

DEFINIZIONE DI ACUTE KIDNEY INJURY (AKI) secondo l' AKI Network

**UNA BRUSCA (entro 48 h) RIDUZIONE DELLA FUNZIONE RENALE
DEFINITA DA :**

- UN INCREMENTO ASSOLUTO DEI VALORI DI CREATININEMIA ≥ 0.3 MG/DL**
- UN INCREMENTO PERCENTUALE DELLA CREATININEMIA $\geq 50\%$
RISPETTO AL BASALE , O**
- UNA RIDUZIONE DELLA DIURESIS (OLIGURIA DEFINITA COME
EMISSIONE DI URINE < 0.5 ML/KG PESO CORPOREO/ORA PER > 6 ORE)**

EPIDEMIOLOGIA : INCIDENZA DI IRA

- **50-100 casi / pmp/ anno quando si fa riferimento alle forme più severe che richiedono trattamento dialitico**
- **200 – 300 casi / pmp/ anno quando si considerano tutte le forme di IRA**

INCIDENZA IRA

1) NELLA POPOLAZIONE 209 casi/pmp/anno
 GENERALE

2) > 65 anni 500 “ “ “

3) > 80 anni 1129 “ “ “

LIANO F et al. - KI 1996

IRA

-COMMUNITY-ACQUIRED 20-30%

-HOSPITAL-ACQUIRED 70-80%

HOSPITAL-ACQUIRED RENAL INSUFFICIENCY

2 studi prospettici nello stesso ospedale e utilizzando gli stessi criteri per la definizione di IRA

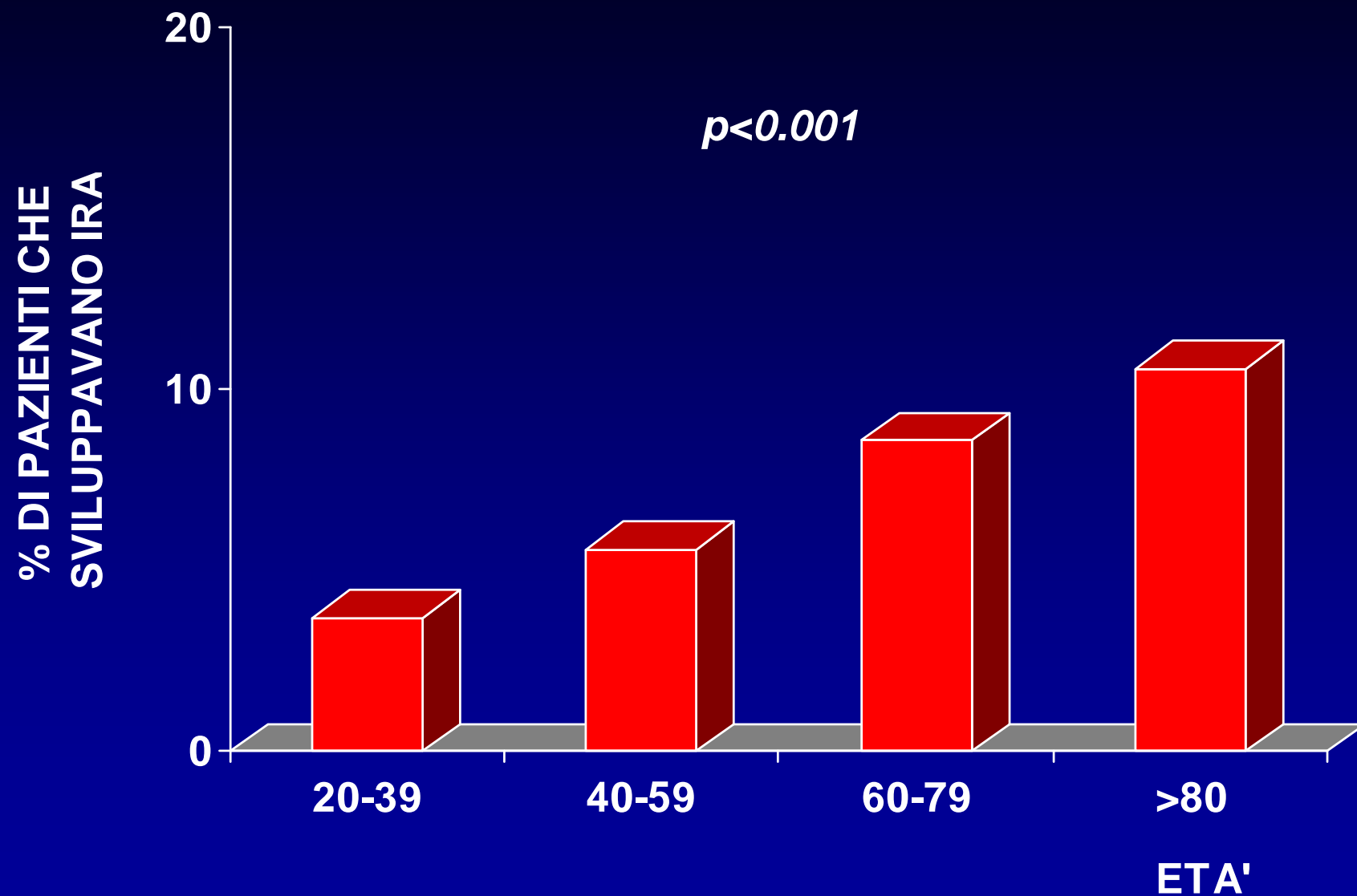
INCIDENZA IRA

1) Fine anni '70	4.9 % dei ricoveri
------------------	--------------------

2) Fine anni '90	7.2 % dei ricoveri
------------------	--------------------

1) HOU SH et al. - Am J Med 1983; 2) NASH K et al. - AJKD 2002

HOSPITAL-ACQUIRED RENAL INSUFFICIENCY



NASH K et al. - AJKD 2002

SIGNIFICATO CLINICO E VALORE PROGNOSTICO DELLA IRA SVILUPPATA IN OSPEDALE

**INCREMENTI ANCHE MODESTI DELLA CREATININEMIA (0.4-0.5 mg/dl)
DURANTE LA OSPEDALIZZAZIONE SONO ASSOCIATI A UN AUMENTO DI
CIRCA IL 50 – 70 % DEL RISCHIO DI MORTE**

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

- Aumento creatininemia
 - Aumento azotemia
 - Aumento uricemia
 - Aumento fosforemia
 - Ipocalcemia
 - Iperpotassiemia
 - Acidosi metabolica
-
- URINE : variabili in funzione della causa di IRA

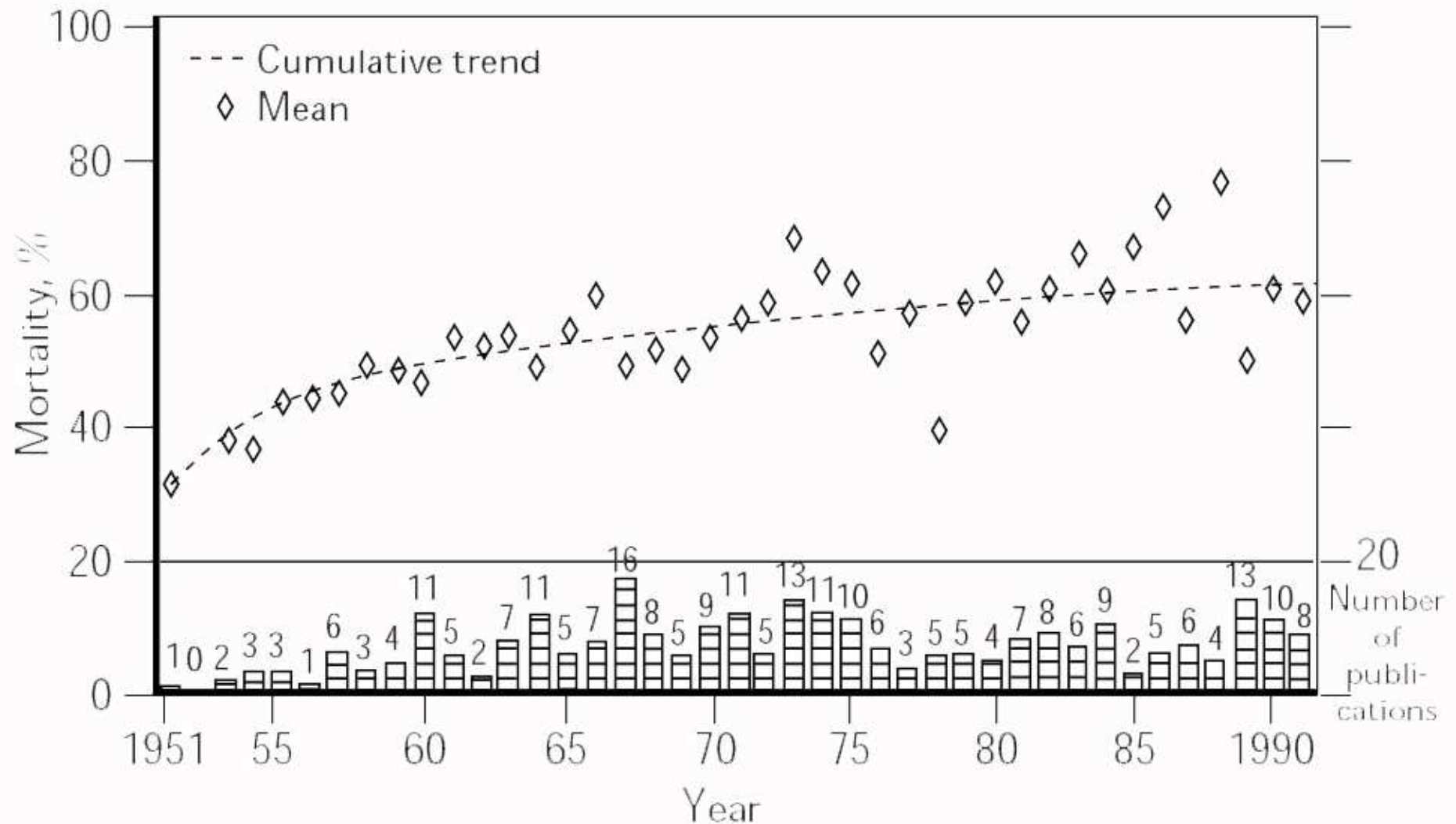
INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

- Riduzione della diuresi : oliguria (< 400 ml/die)
anuria
(alcuni casi anche a diuresi conservata)

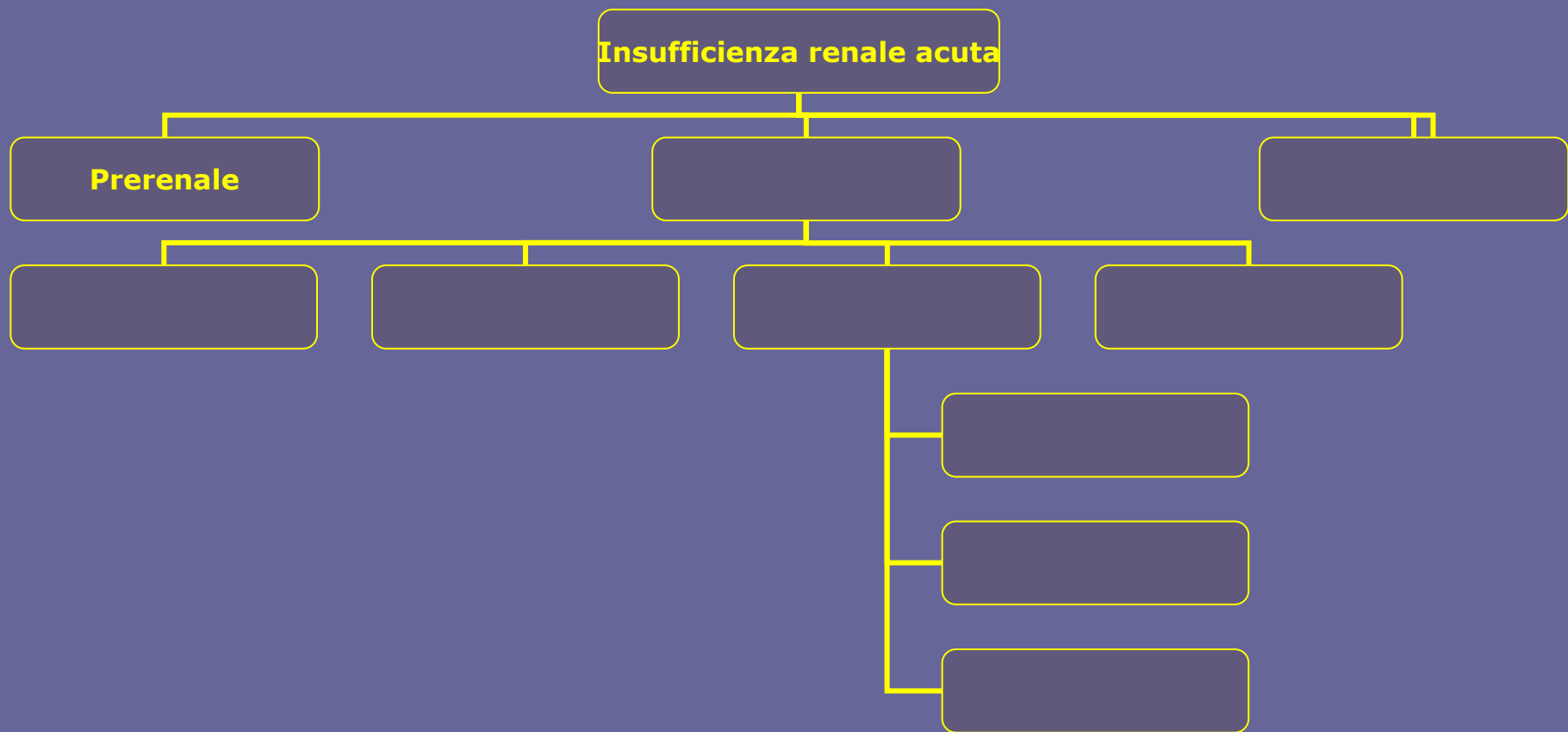
INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

- **Riduzione della diuresi : oliguria (< 400 ml/die)
anuria
(alcuni casi anche a diuresi conservata)**
- **Interessamento multisistemico :**
 - gastrite uremica
 - pericardite
 - suscettibilità alle infezioni
 - emorragie
 - anemia
 - aritmie
 - edema polmonare
 - encefalopatia uremica
 - coma

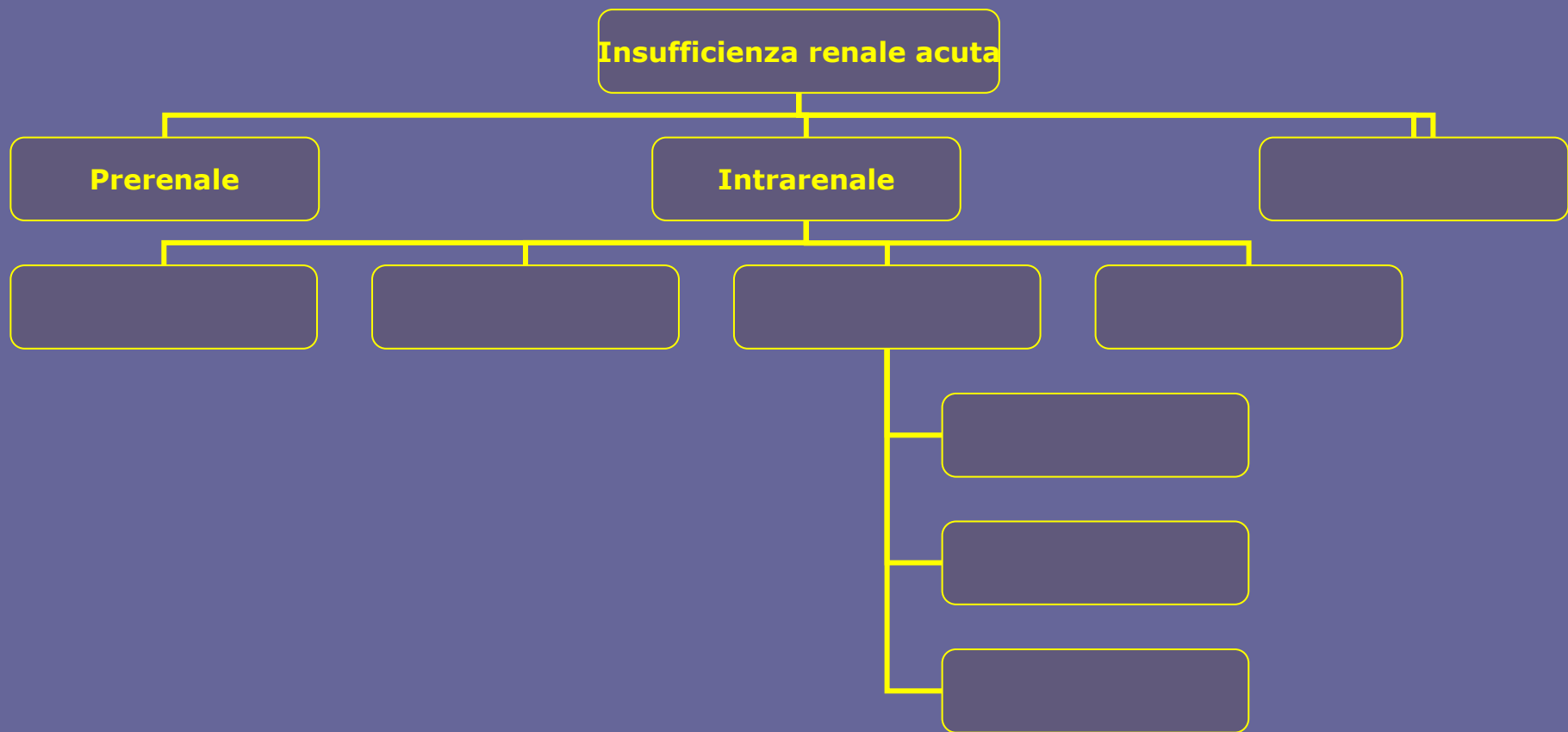
Prognosis of ARF



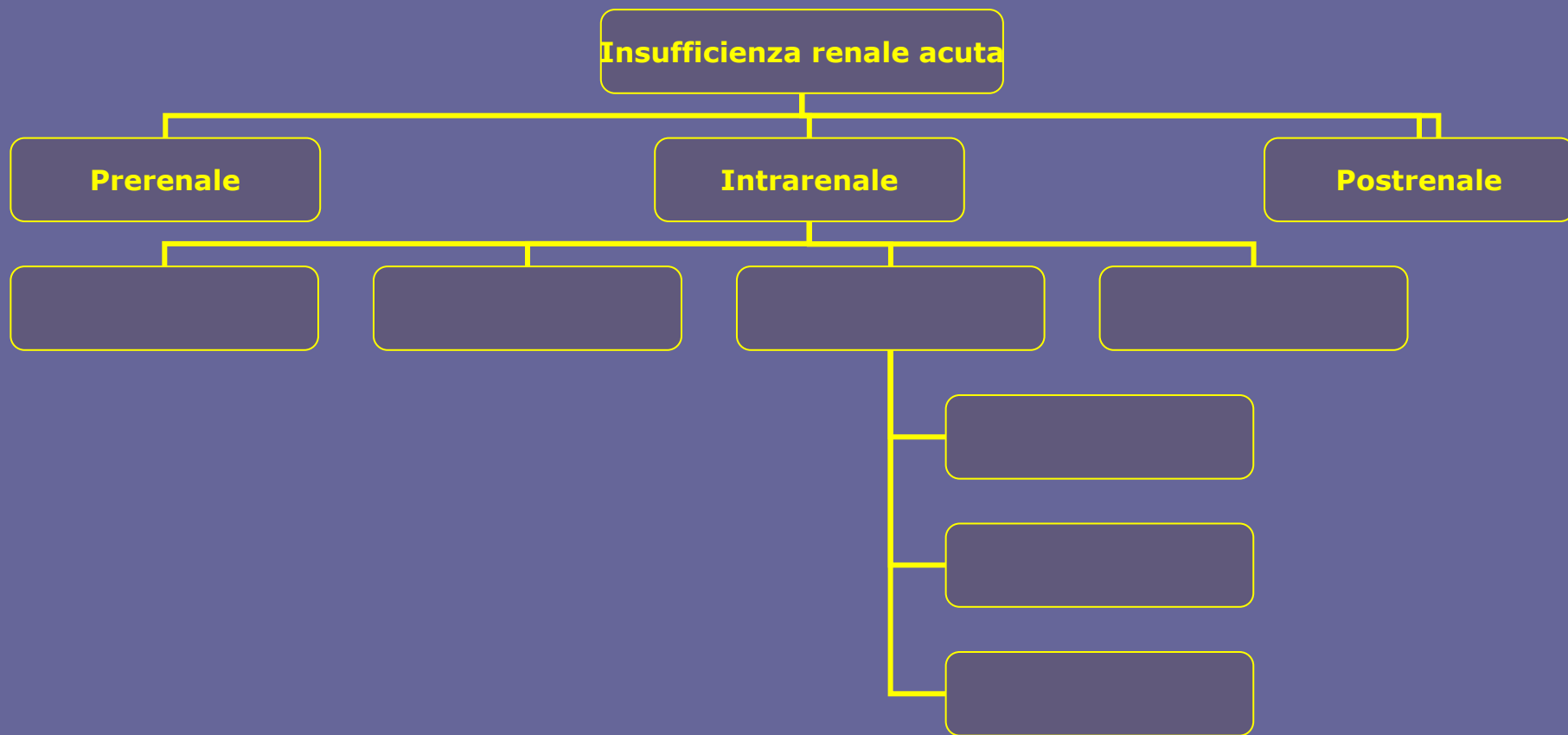
Classificazione della IRA



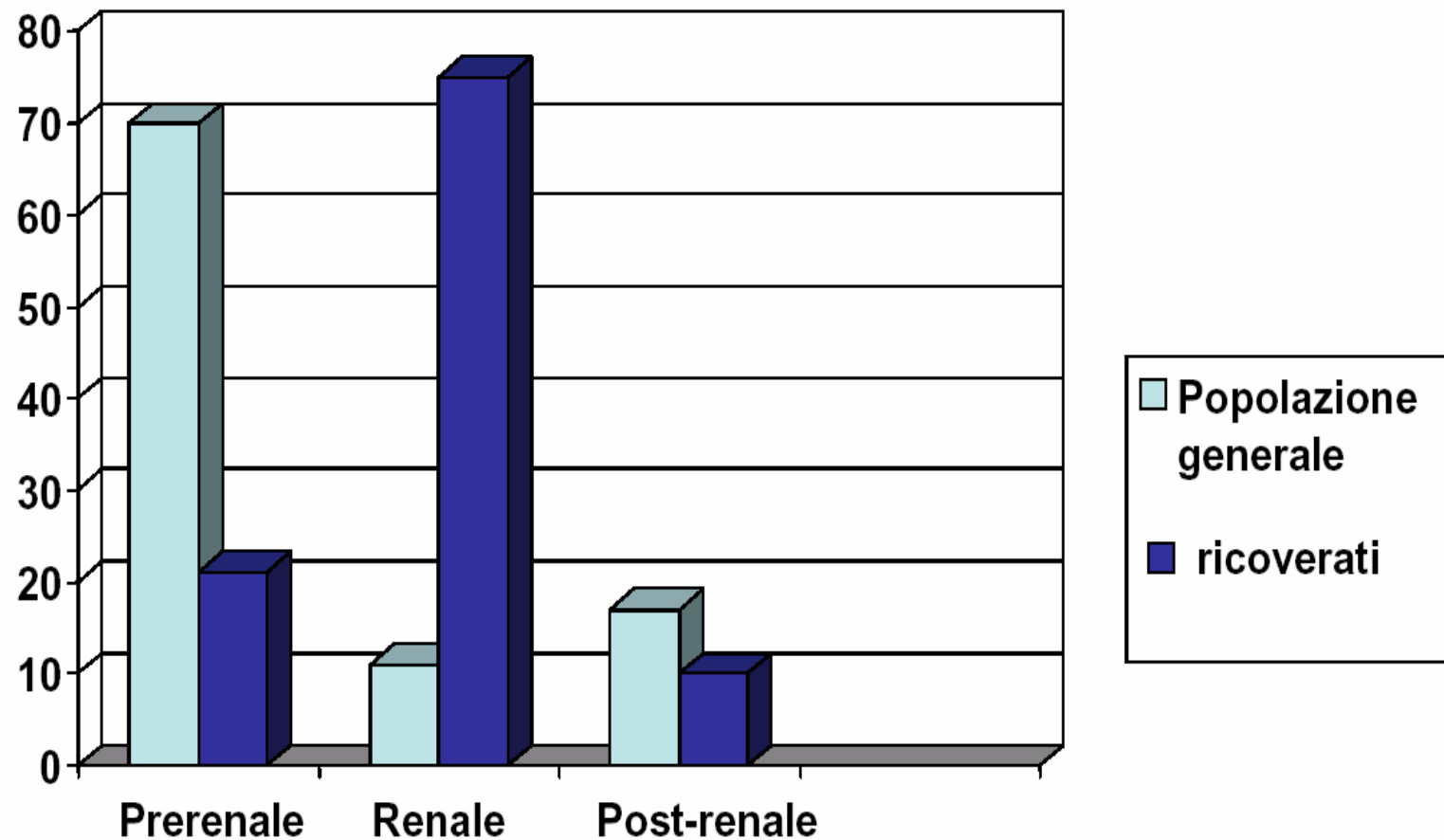
Classificazione della IRA



Classificazione della IRA



INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA): EPIDEMIOLOGIA



IRA PRERENALE: fisiopatologia

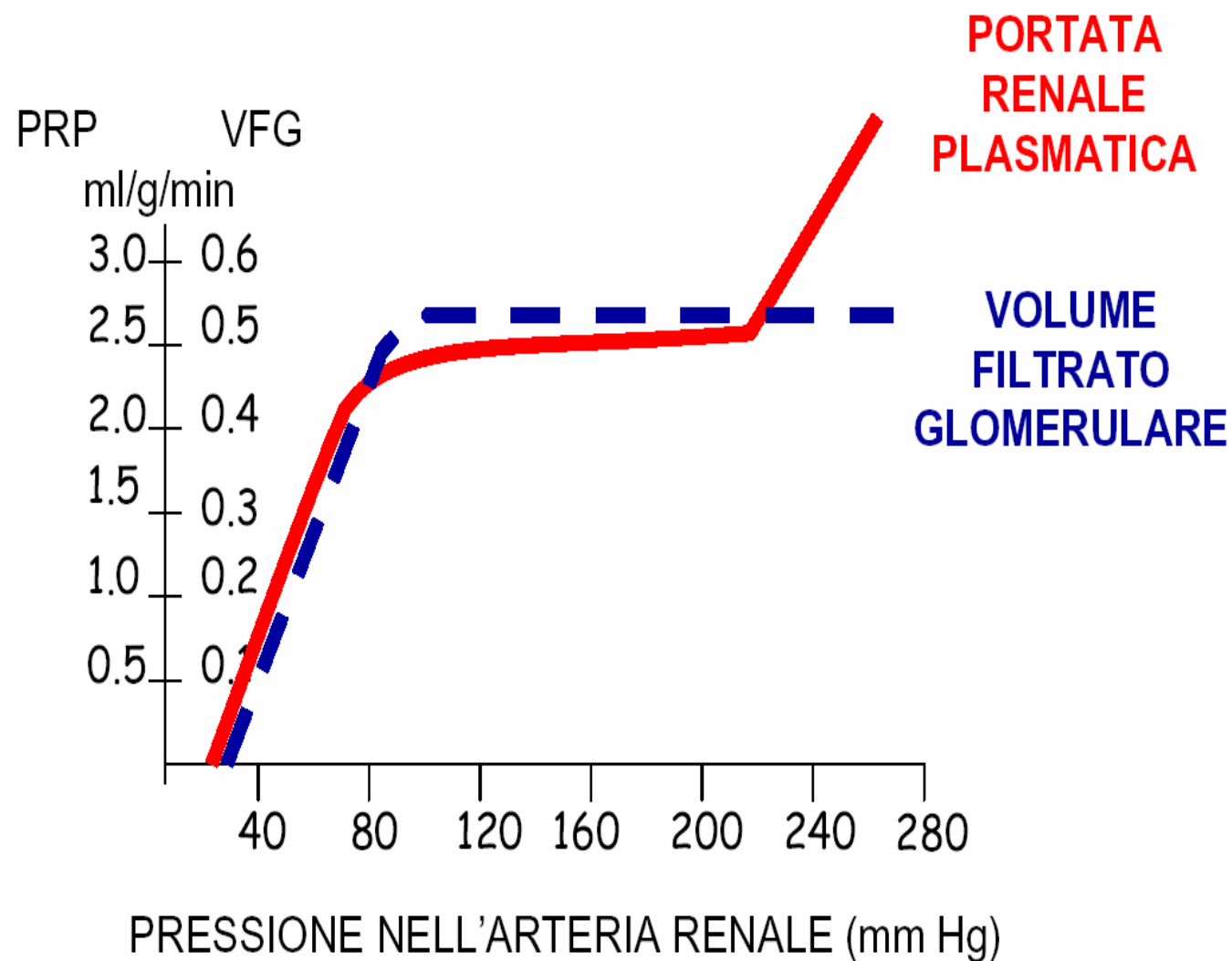
L'IRA prerenale è una forma funzionale determinata da **alterazioni emodinamiche** che provocano una riduzione significativa del **flusso ematico renale** e del filtrato glomerulare

IRA PRERENALE: fisiopatologia

L'IRA prerenale è una forma funzionale determinata da **alterazioni emodinamiche** che provocano una riduzione significativa del **flusso ematico renale** e del filtrato glomerulare

NON si associa a danno cellulare ed è REVERSIBILE dopo normalizzazione dei fattori emodinamici.

AUTOREGOLAZIONE RENALE



Autoregolazione Renale

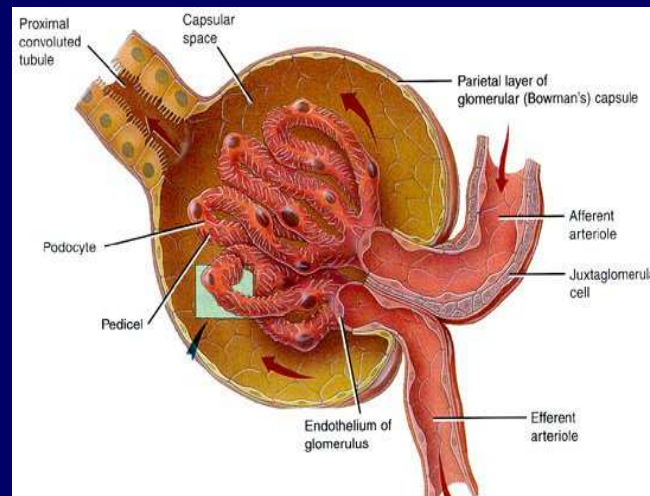
Proprietà di mantenere costante il Flusso Ematico Renale e il VFG

Meccanismo miogeno

Variazioni della resistenza dell'arteriola afferente:

vasocostrizione se PA aumenta

vasodilatazione se PA diminuisce



Autoregolazione Renale

Proprietà di mantenere costante il Flusso Ematico Renale e il VFG

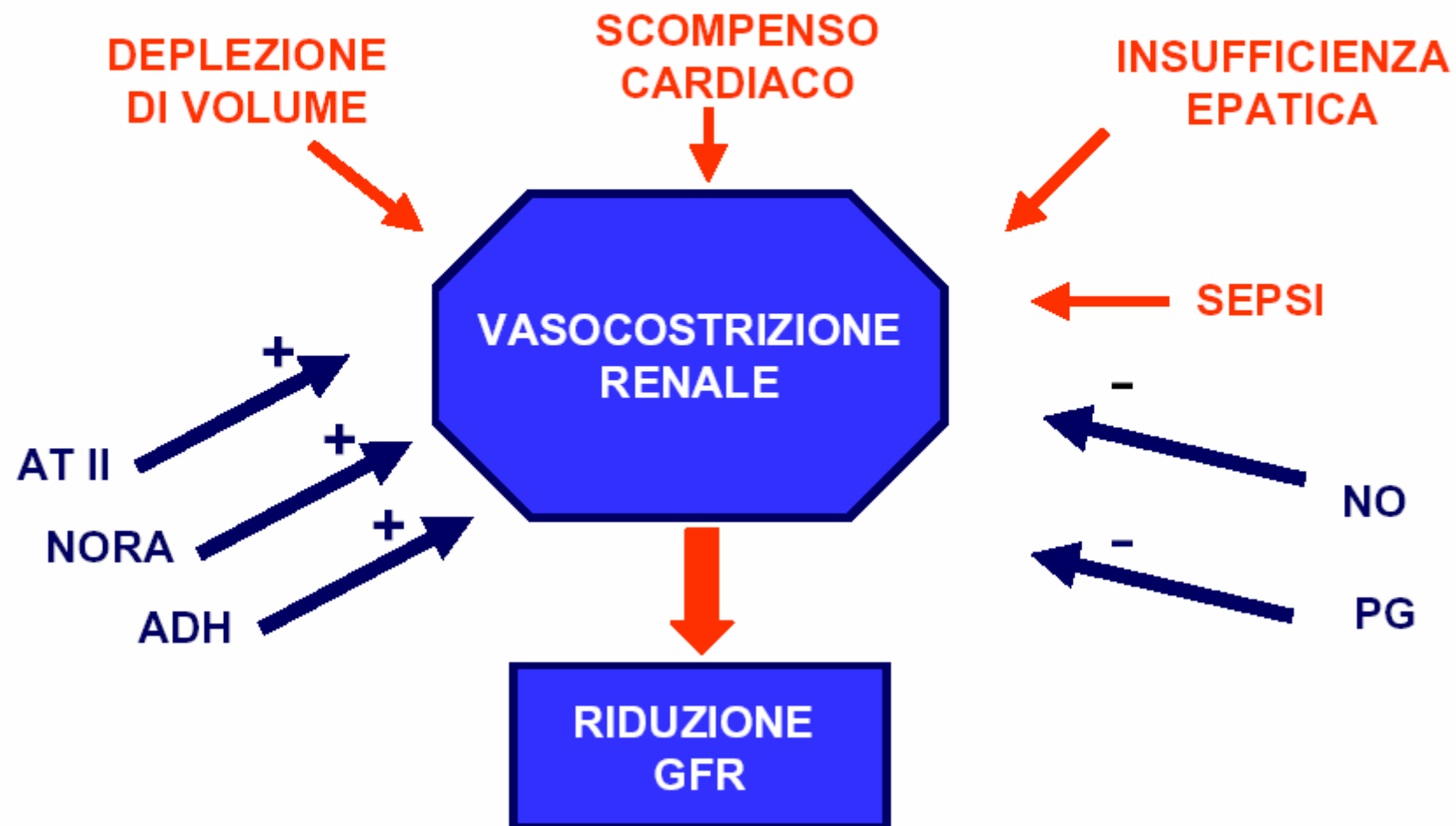
Meccanismo miogeno

Variazioni della resistenza dell'arteriola afferente:
vasocostrizione se PA aumenta
vasodilatazione se PA diminuisce

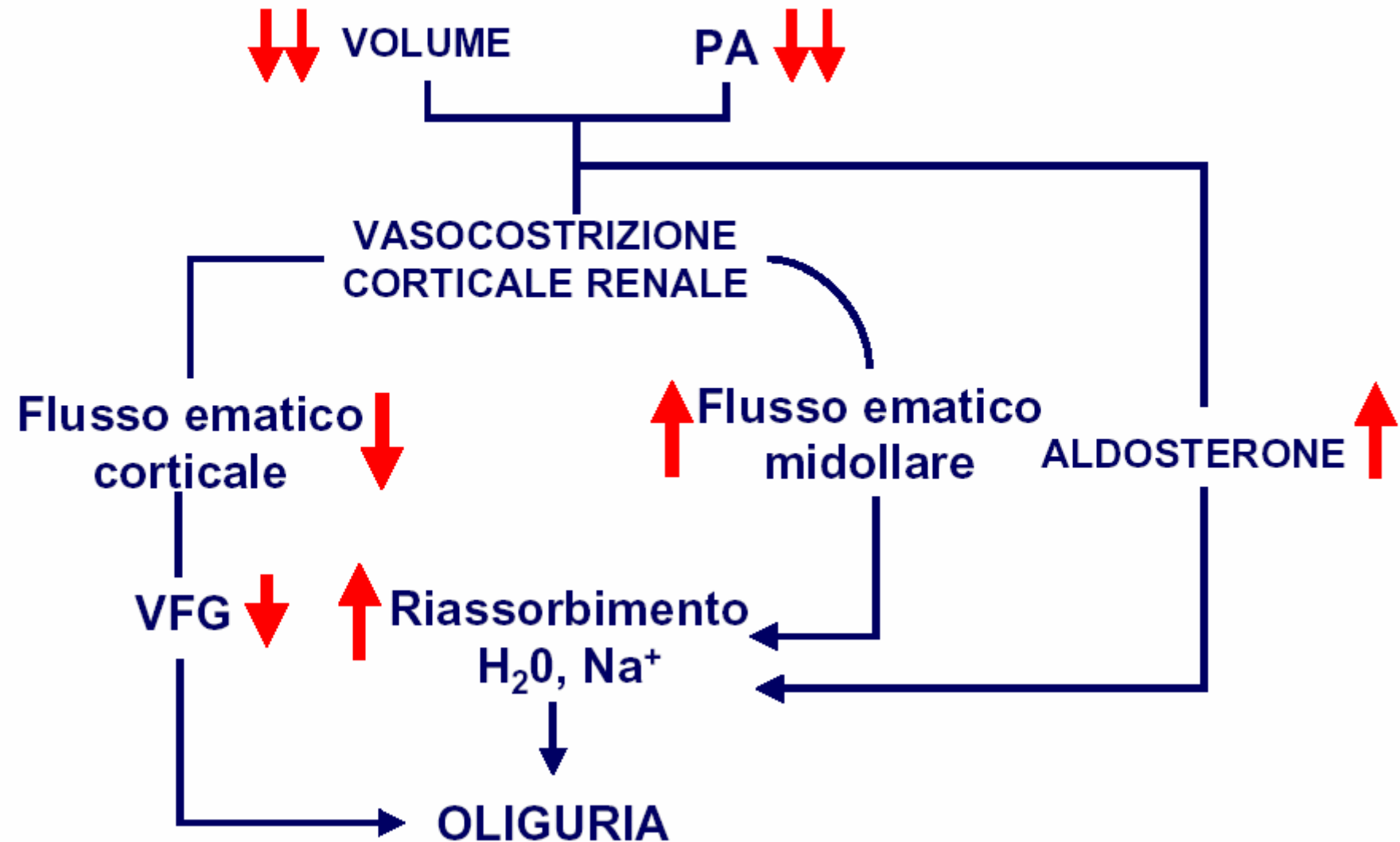
Feedback tubulo-glomerulare

Variazione del contenuto di cloro e/o di sodio alla macula densa → stimolazione del sistema renina
angiotensina → vasocostrizione

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA PRERENALE PATOGENESI



IRA PRERENALE: FISIOPATOLOGIA



INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

PRERENALE: CAUSE

1. DEPLEZIONE DI VOLUME

- EMORRAGIA
- PERDITE G-I: vomito, diarrea, sondini, drenaggi
- PERDITE RENALI: diuretici, salt wasting syndrome
- PERDITE CUTANEE: sudorazione, ustioni
- TERZO SPAZIO: chirurgia addome, pancreatite, trauma

2. RIDUZIONE VOLUME ARTERIOSO EFFICACE

- RIDOTTA G. CARDIACA: scompenso, pericardite, IMA, embolia
- Sindrome Nefrosica, Cirrosi Epatica, Sepsi

3. IPOTENSIONE

- Sepsi, Farmaci, Stato di Shock

4. VASOCOSTRIZIONE RENALE

- Sindrome Epato-Renale, Ipercalcemia

5. ALTERATA EMODINAMICA INTRARENAL DA FARMACI

- ACE- I, Sartani, Ciclosporina, Tacrolimus, FANS

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA PRERENALE

LABORATORIO: INDICI URINARI

- ESAME URINE : NON SIGNIFICATIVO
- Na URINARIO BASSO < 10
- INVERSIONE Na/K urinario
- FENa: BASSA ($< 1\%$)
- OSMOLARITA' URINARIA > 500
- PESO SPECIFICO URINARIO > 1020

Syndromes of acute renal failure

Prerenal ARF

Intravascular volume depletion

~~Decreased effective blood volume~~

Altered intrarenal hemodynamics

preglomerular (afferent) vasoconstriction

postglomerular (efferent) vasodilation

Intrinsic ARF

Acute tubular necrosis

ischemic

nephrotoxic

acute interstitial nephritis

acute glomerulonephritis

acute vascular syndromes

Postrenal ARF

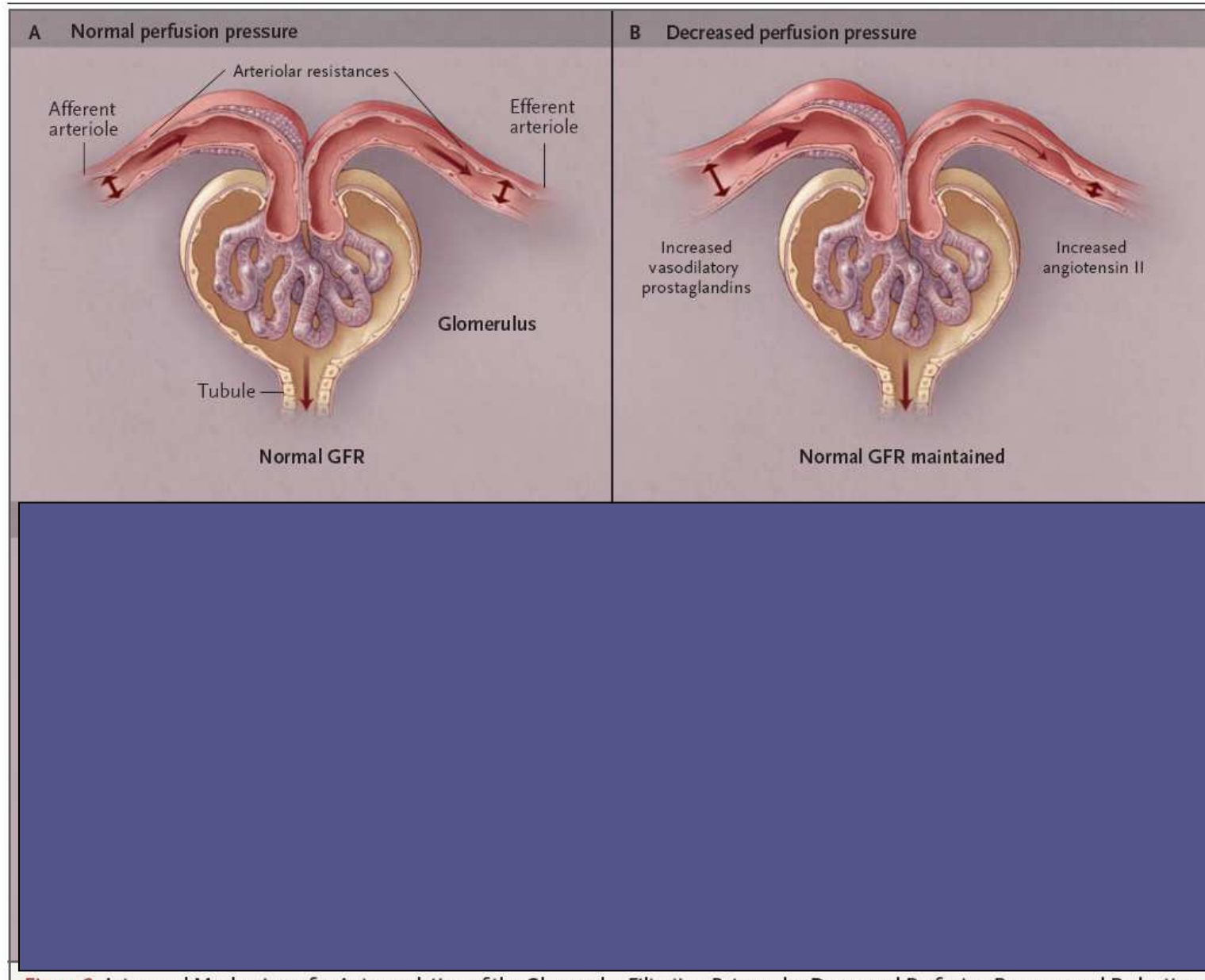


Figure 3. Intrinsic Mechanisms for Autoregulation of the Glomerular Filtration Rate under Decreased Perfusion Pressure and Reduction

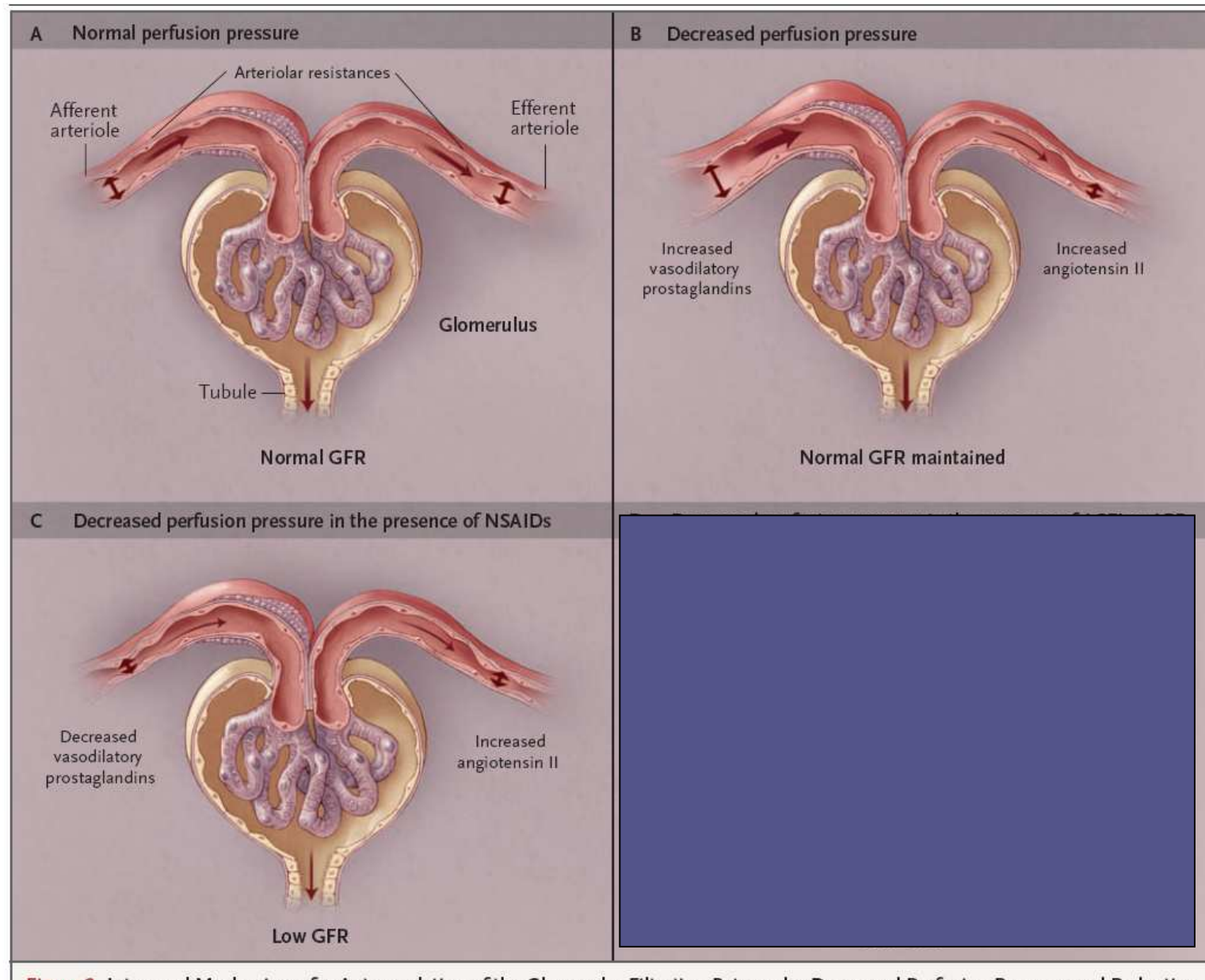
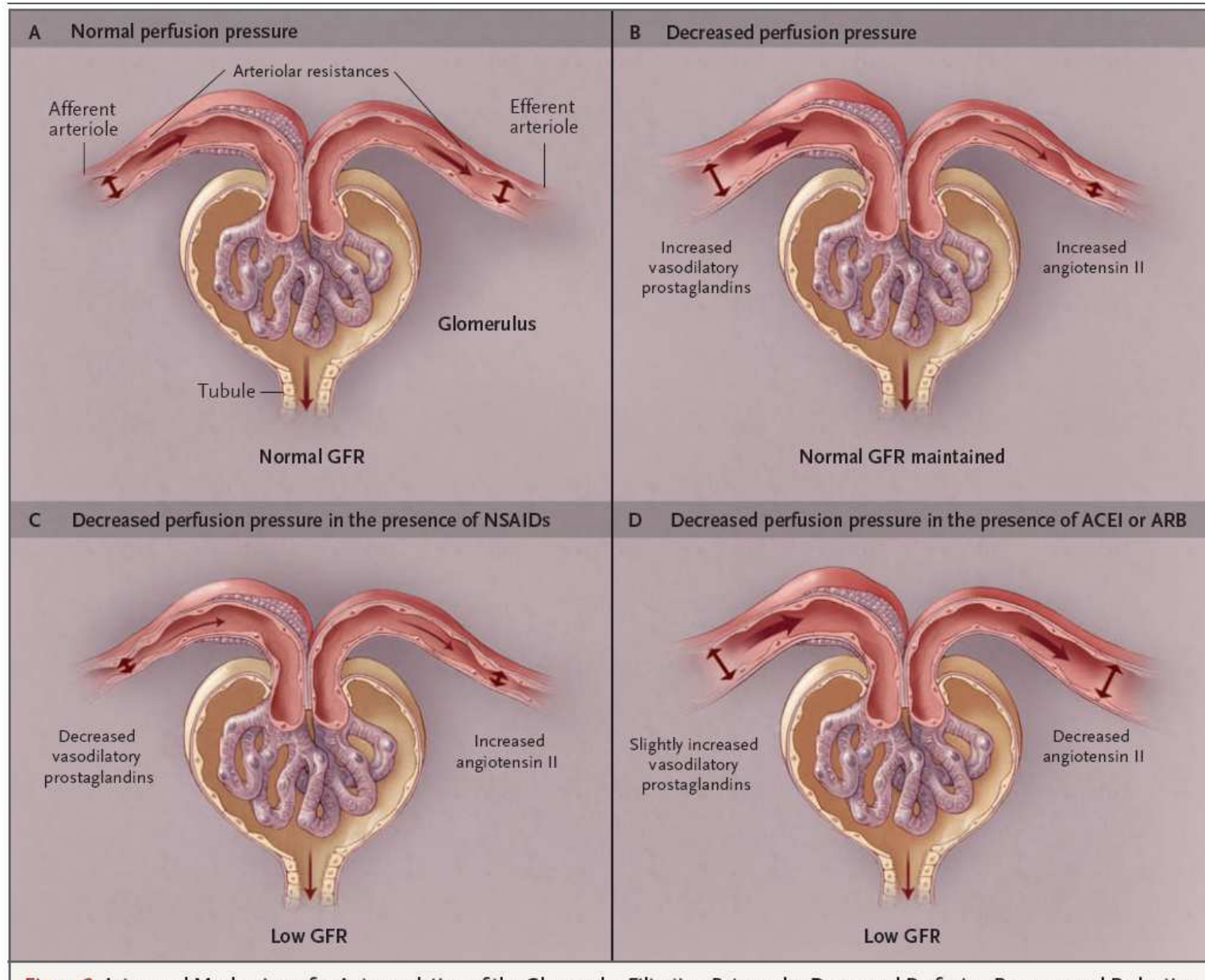
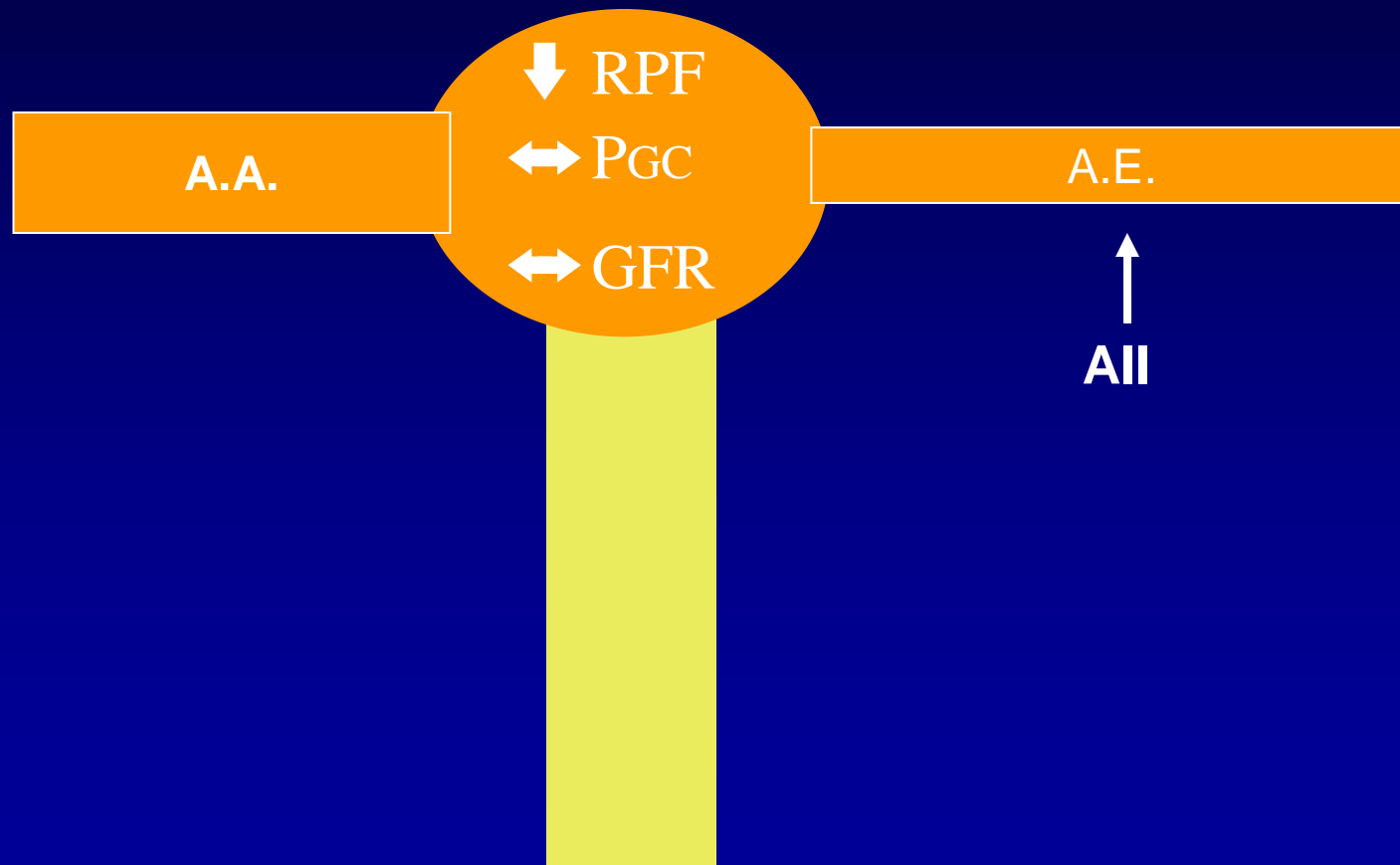
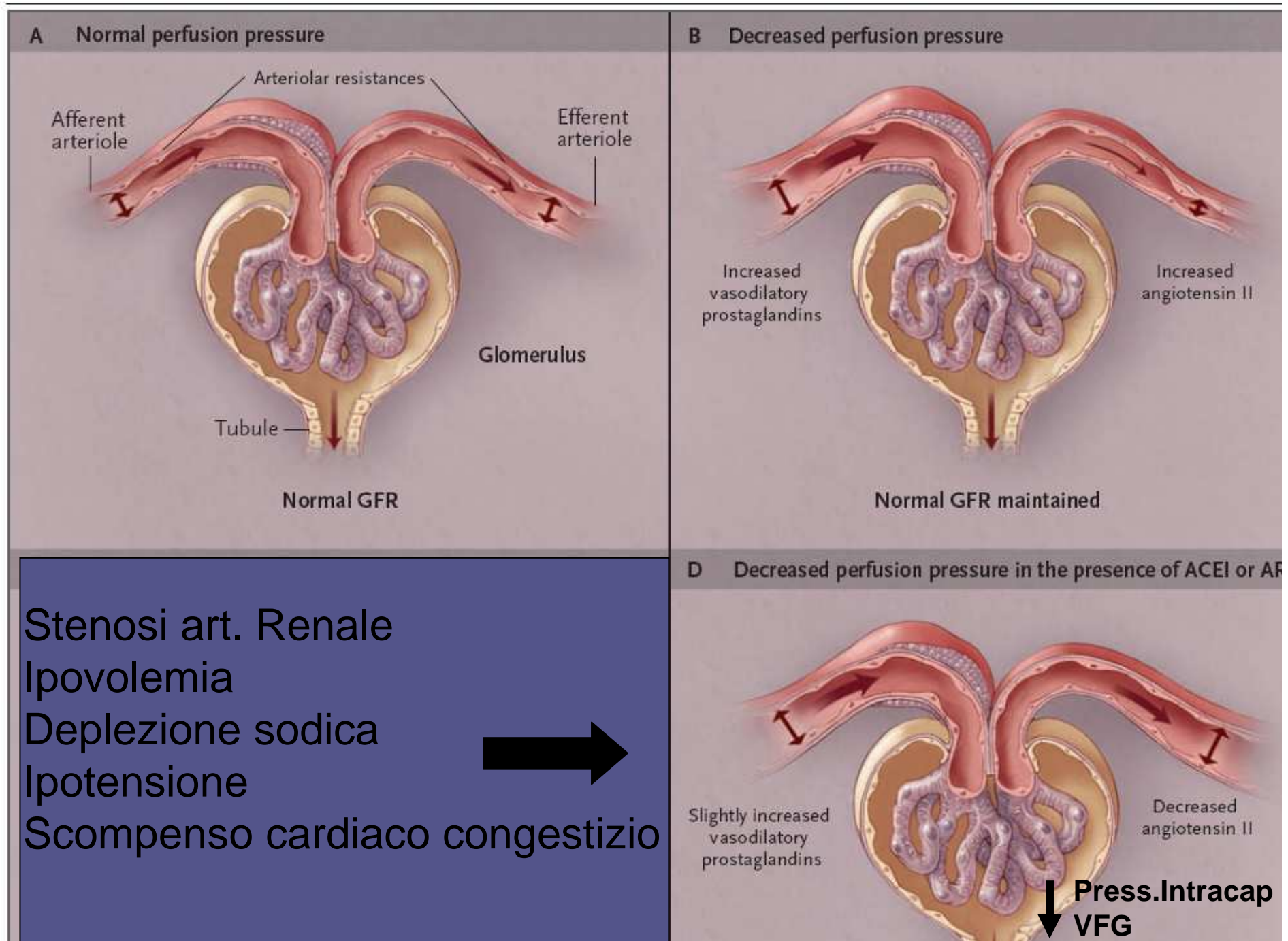


Figure 3. Intrinsic Mechanisms for Autoregulation of the Glomerular Filtration Rate under Decreased Perfusion Pressure and Reduction



Physiologic Response to Volume Depletion





CONDIZIONI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI IRA DA INIBITORI/BLOCCANTI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

- *Stenosi arterie renali
- *Pazienti disidratati (terapia diuretica , vomito , diarrea)
- *Grave Scompenso Cardiaco
- *Pazienti con insufficienza renale quando depleti di volume
(terapia diuretica ad alte dosi,diarrea,vomito)
- *Anziani
- *Contemporanea assunzione di FANS

IRA DA BLOCCANTI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

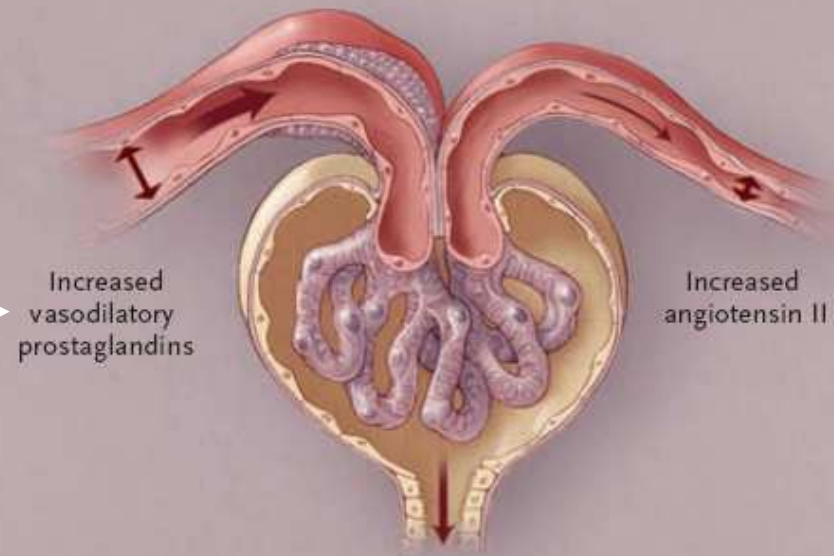
DUE SCENARI DIVERSI

- 1) Quando si inizia la terapia :** in pazienti “ a rischio “ è opportuno controllare Creat. dopo 5-7 gg. Un aumento > 30% dovrebbe consigliare sospensione del farmaco.

- 2) In pazienti già in terapia :** il rischio di sviluppare IRA si ha quando hanno episodi di ipotensione o ipovolemia da qualunque causa, quando assumono contemporaneamente FANS, dopo interventi chirurgici.

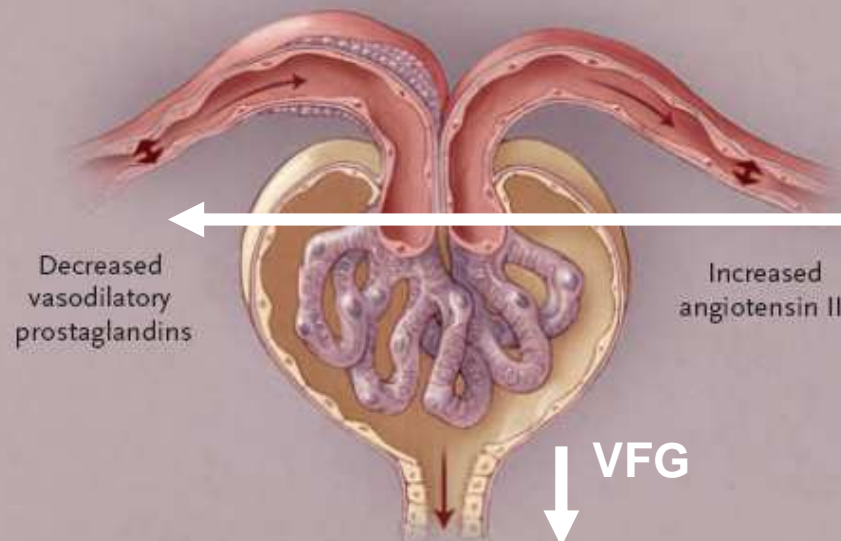
Malattia renale cronica
Deplezione volume
Scompenso cardiaco
Cirrosi

B Decreased perfusion pressure



Normal GFR maintained

C Decreased perfusion pressure in the presence of NSAIDs



Somministrazione di FANS

IRA EMODINAMICA DA FANS FATTORI DI RISCHIO

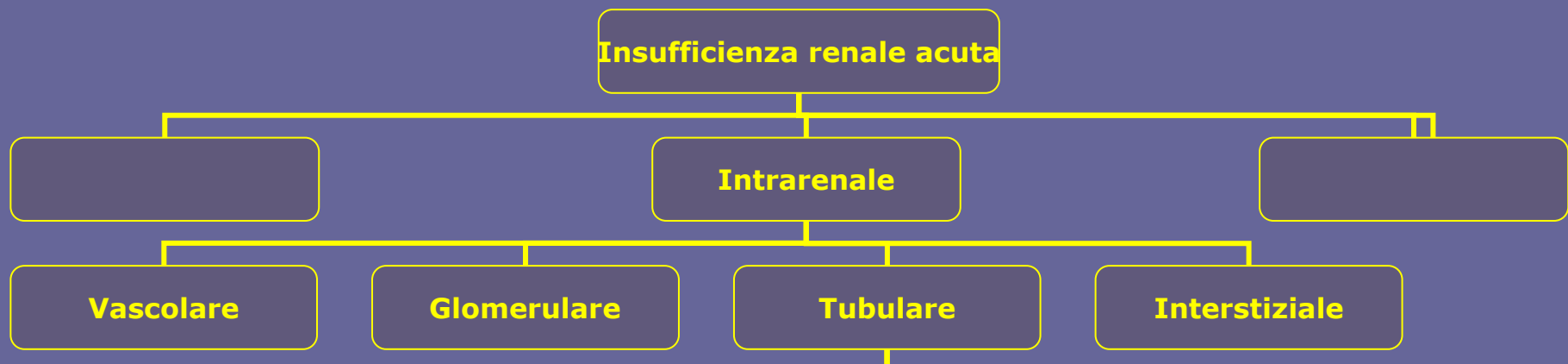
- Nefropatie croniche
- Età avanzata
- Condizioni di ipoperfusione renale
(deplezione sodica , ipovolemia ,
ipotensione, cirrosi , scompenso cardiaco)

Association of Selective and Conventional Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs with Acute Renal Failure: A Population-based, Nested Case-Control Analysis

Schneider V. et al Am J Epidemiol 2006

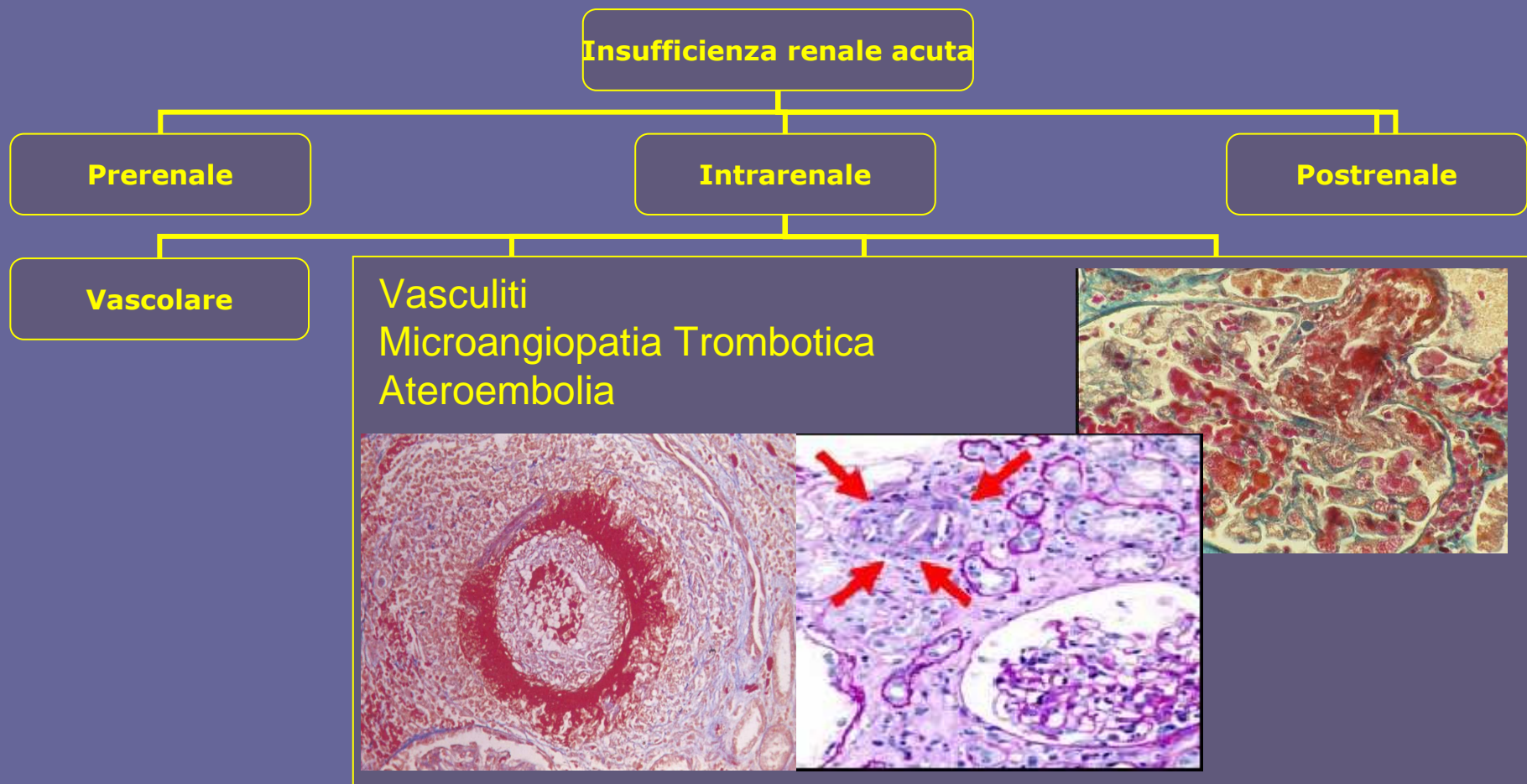
- 121,722 new NSAID users older than age 65 years from the administrative health care databases of Quebec, Canada, in 1999–2002.
- Data for 4,228 cases and 84,540 controls were analyzed
- The **risk of acute renal failure** for all NSAIDs combined was highest within 30 days of treatment initiation (adjusted rate ratio = **2.05** , 95% (CI): 1.61, 2.60)

FISIOPATOLOGIA

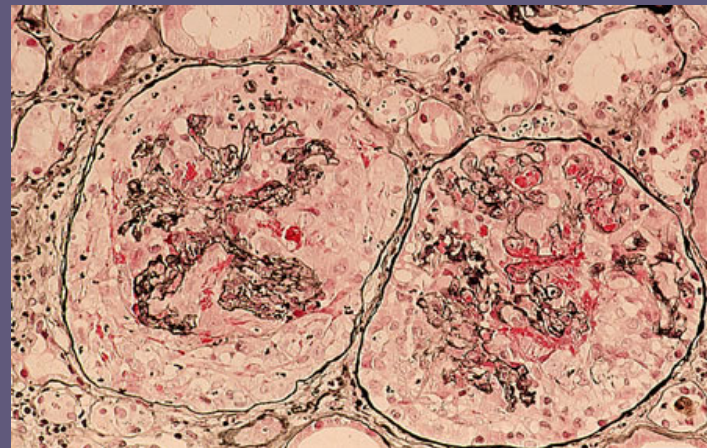
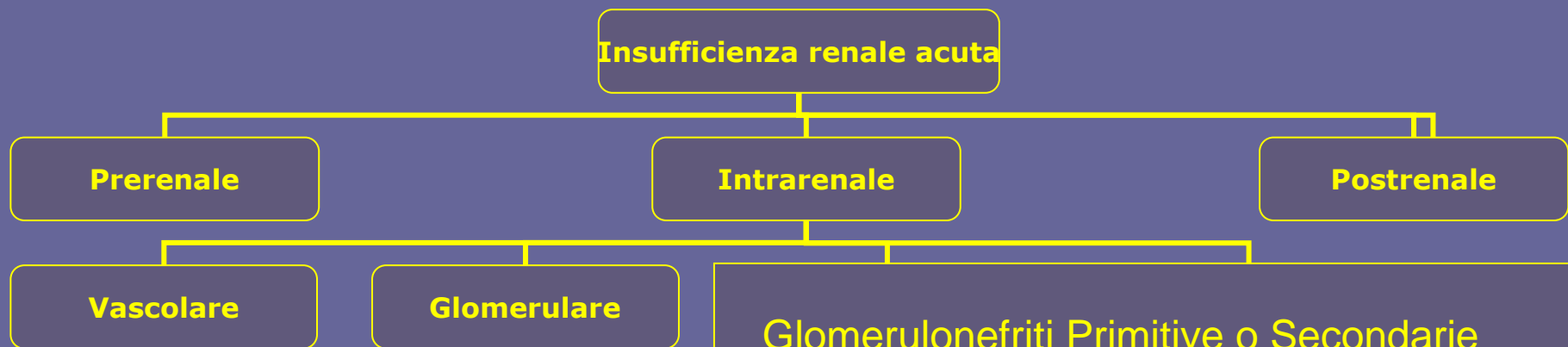


Lesioni renali istopatologicamente documentabili

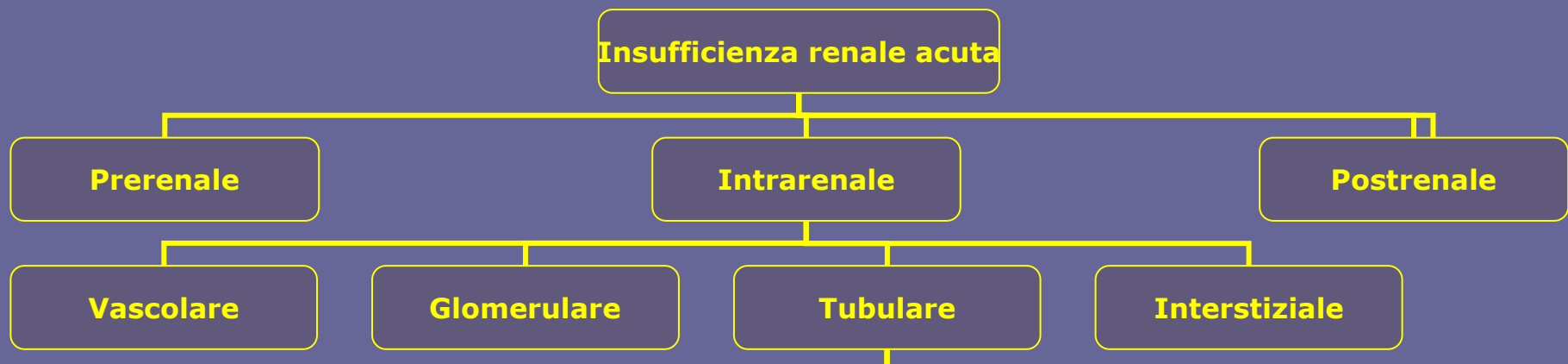
FISIOPATOLOGIA



FISIOPATOLOGIA

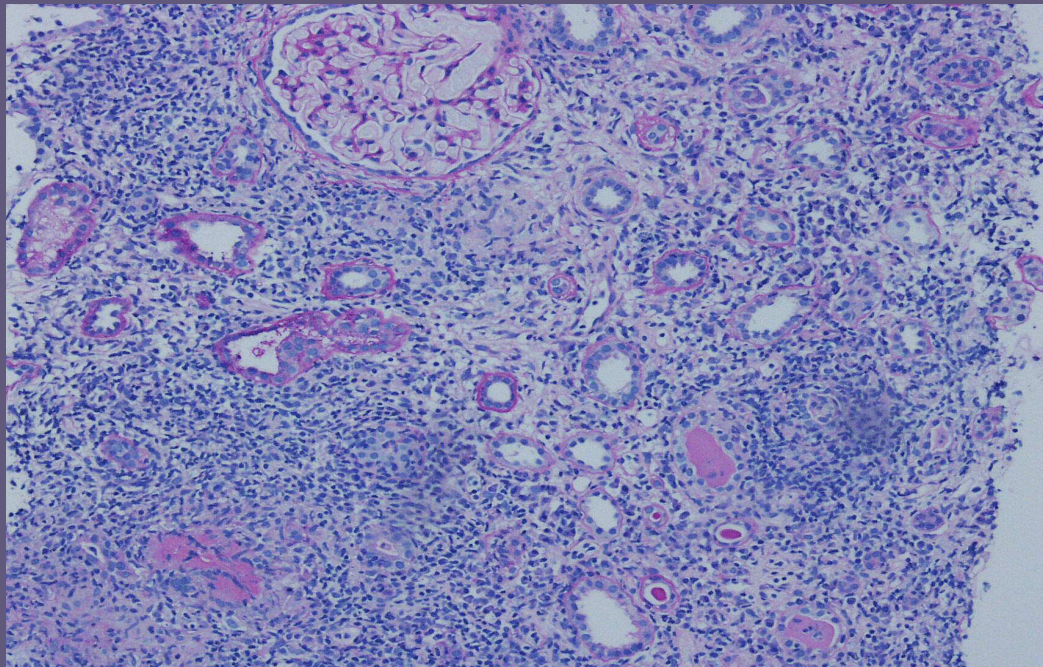
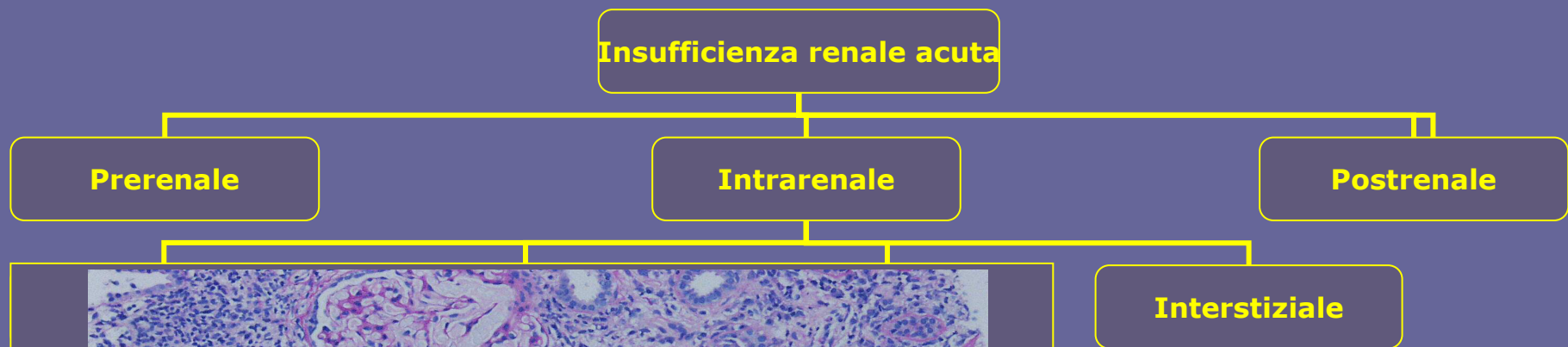


FISIOPATOLOGIA



Lesioni renali istopatologicamente documentabili

FISIOPATOLOGIA



Nefrite Interstiziale Acuta

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA

Patologia infiammatoria acuta dell'interstizio renale di varia eziologia
Glomeruli e vasi sono risparmiati

*Eziologia :	-Da Farmaci	: 71%
	-Infezioni	: 15
	-Idiopatica	: 8
	-TINU	: 5
	-Sarcoidosi	: 1

Baker R.J. et al; The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis
N.D.T. 2004

Table 2. Drugs commonly associated with acute interstitial nephritis

NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors
Penicillins and cephalosporins
Rifampin
Sulfonamides, including trimethoprim-
sulfamethoxazole, furosemide, bumetanide,
thiazide-type diuretics
Ciprofloxacin
Cimetidine
Allopurinol
Omeprazole and lansoprazole
Indinavir
5-aminosalicylates

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA

patogenesi

-Reazione immunologica verso un Ag che è più frequentemente un farmaco

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA

patogenesi

-Reazione immunologica verso un Ag che è più frequentemente un farmaco

Evidenze : si verifica solo in una piccola percentuale di individui
non è dose dipendente
talvolta associata a manifestazioni di ipersensibilità
si ripresenta dopo ri-esposizione allo stesso farmaco

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA

patogenesi

-Reazione immunologica verso un Ag che è più frequentemente un farmaco

Evidenze : si verifica solo in una piccola percentuale di individui
non è dose dipendente
talvolta associata a manifestazioni di ipersensibilità
si ripresenta dopo ri-esposizione allo stesso farmaco

-Meccanismi immunologici :
immunità cellulo-mediata ;
immunità anticorpo-mediata

Immune mechanisms in acute interstitial nephritis

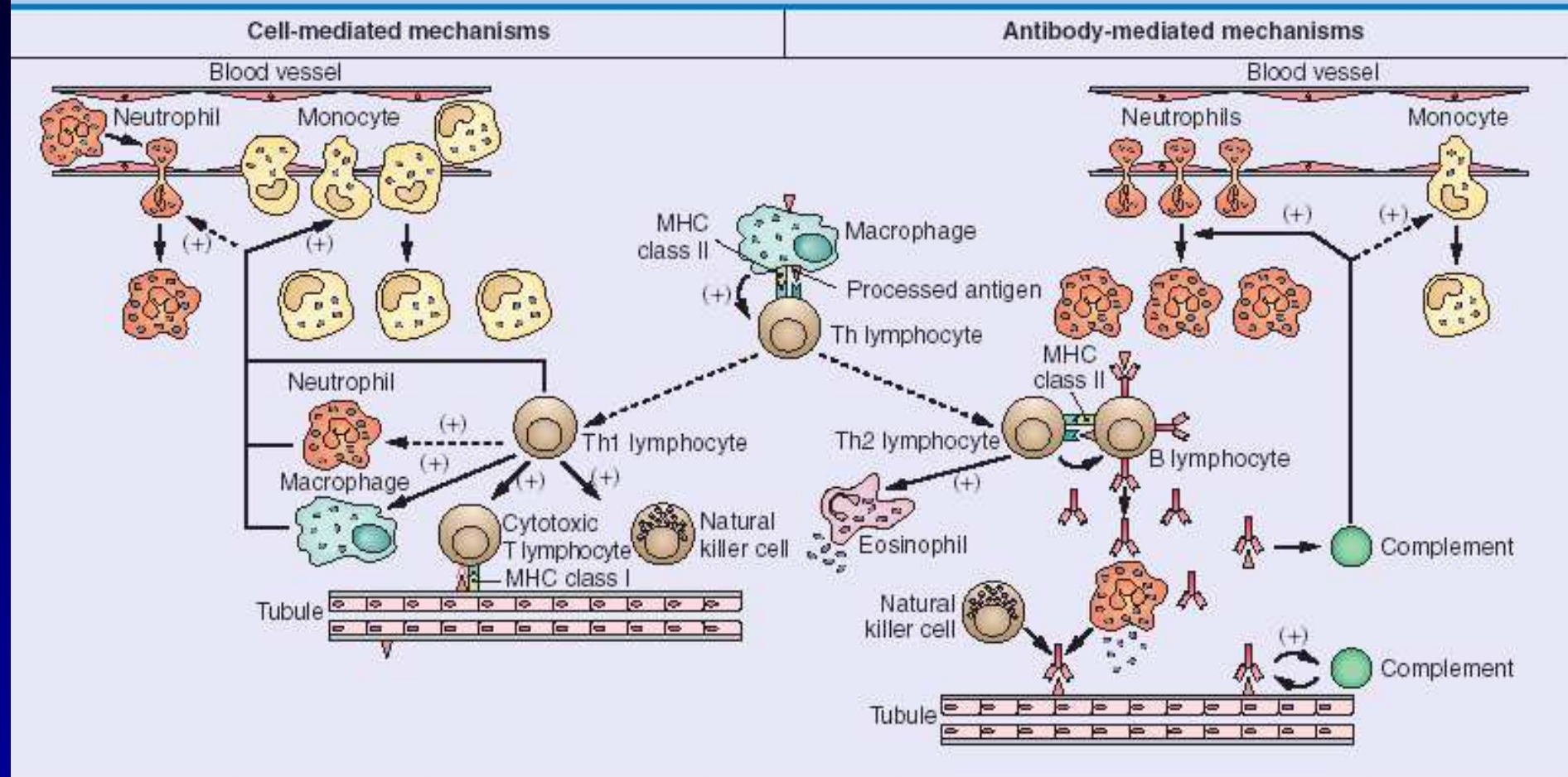
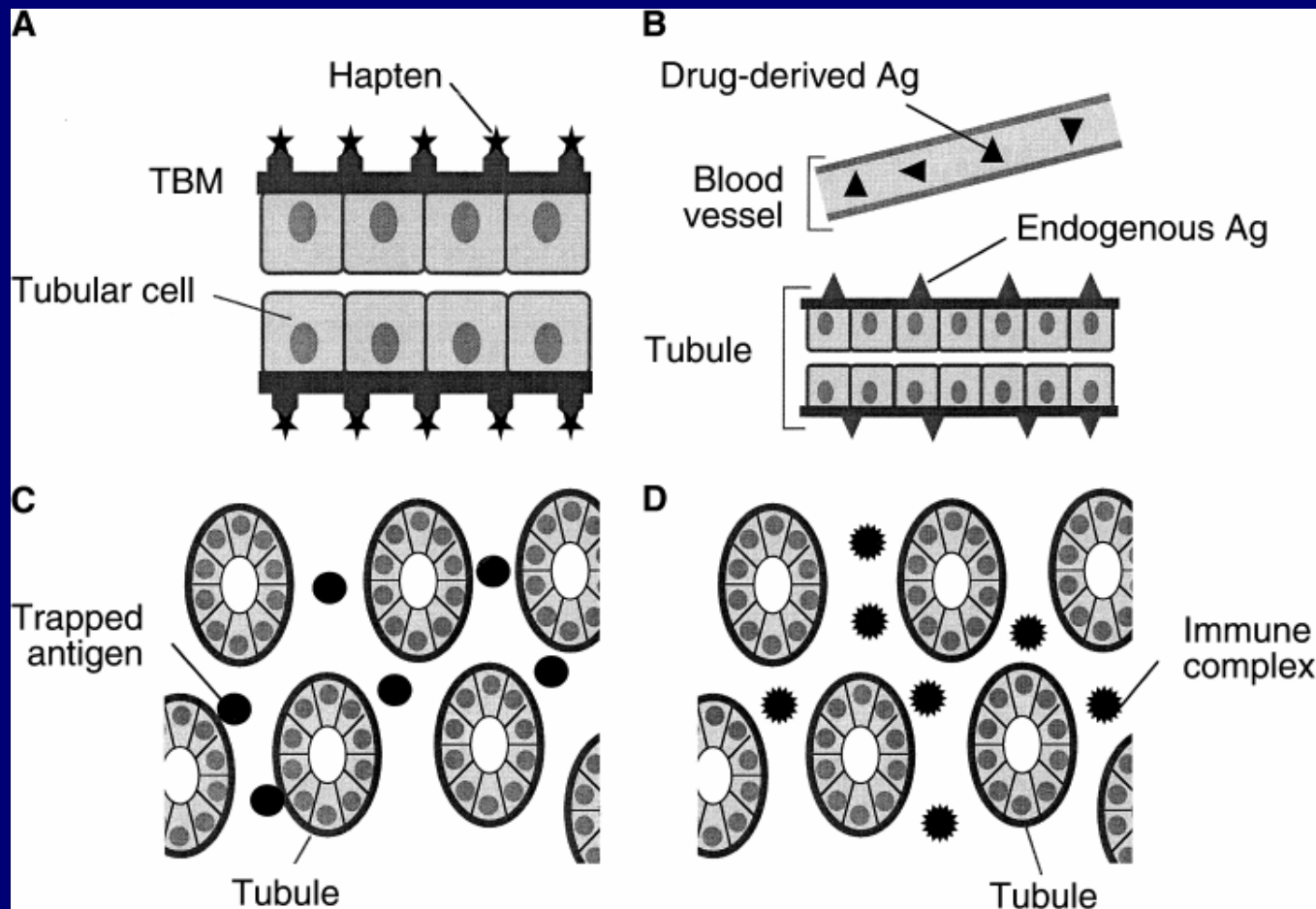


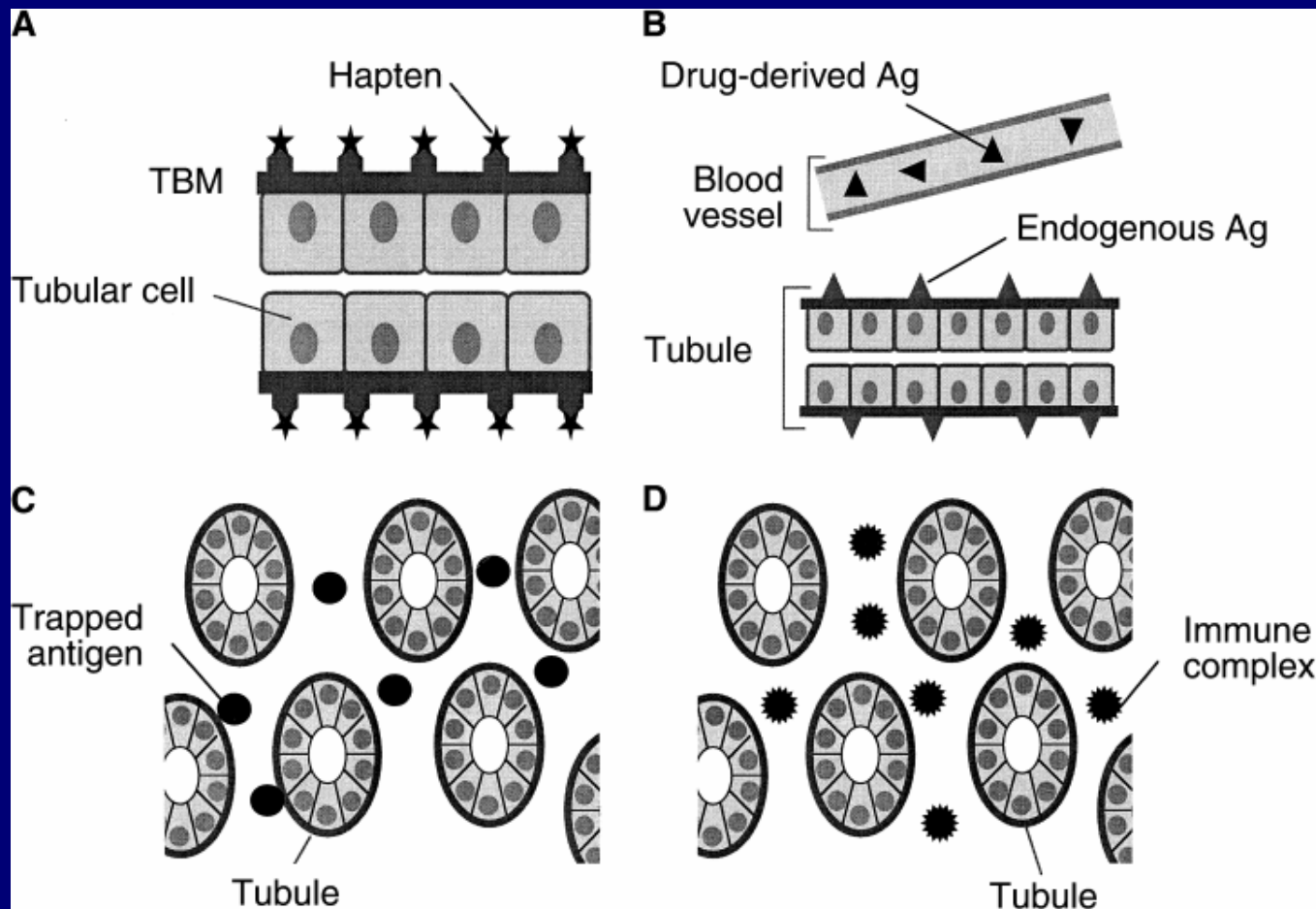
Figure 57.1 Immune mechanisms that can be involved in acute interstitial nephritis. Both cell-mediated and antibody-mediated mechanisms occur. The cell-mediated mechanism is primarily associated with macrophages and T cells; the antibody-mediated mechanism is frequently associated with neutrophil or eosinophil infiltration, as well as local complement activation. MHC, major histocompatibility complex. (Data from references.)

Mechanisms whereby a drug (or one of its metabolites) can induce acute interstitial nephritis



(A) The drug can bind to a normal component of the tubular basement membrane (TBM) and act as a haptens.

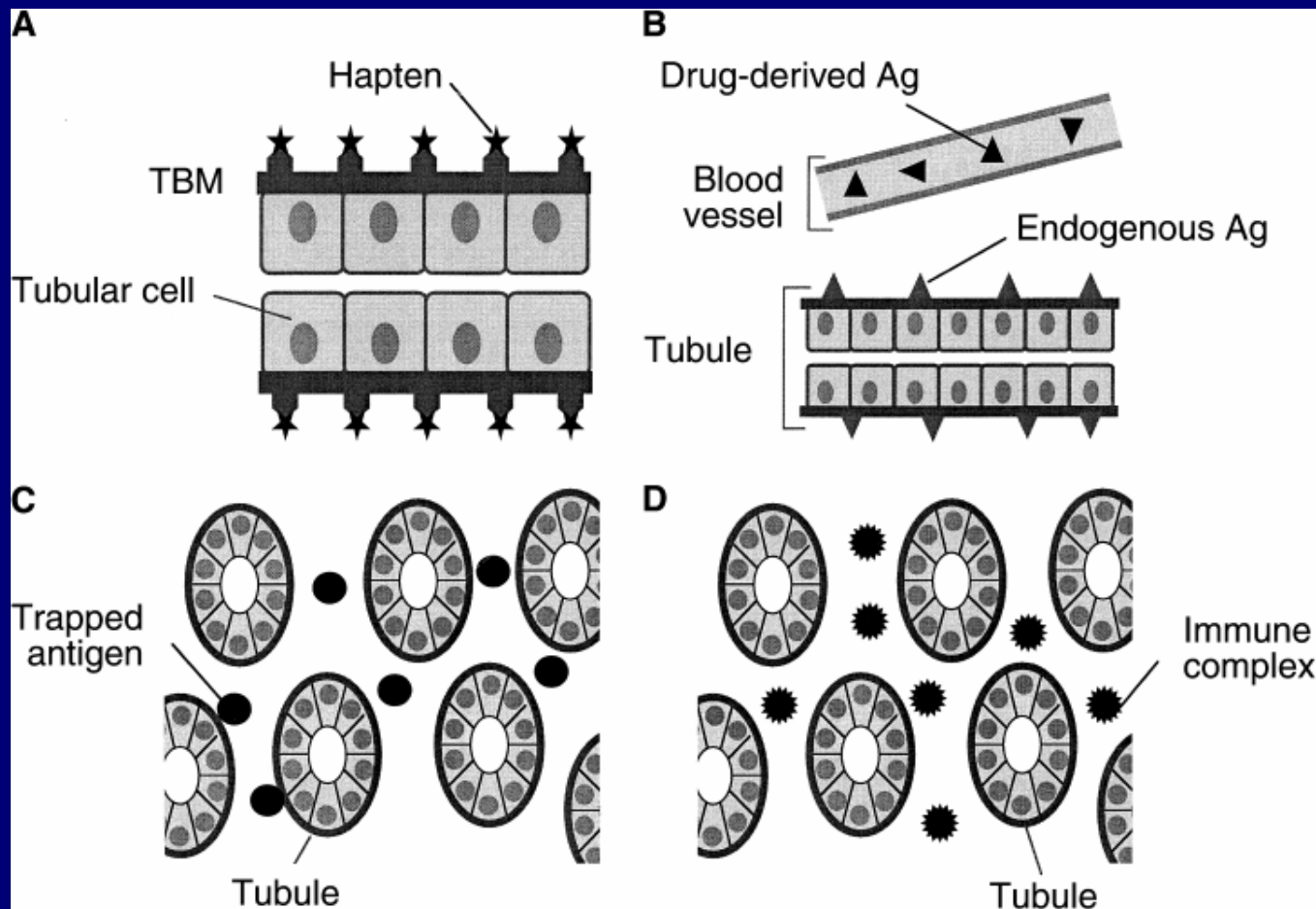
Mechanisms whereby a drug (or one of its metabolites) can induce acute interstitial nephritis



(A) The drug can bind to a normal component of the tubular basement membrane (TBM) and act as a hapten.

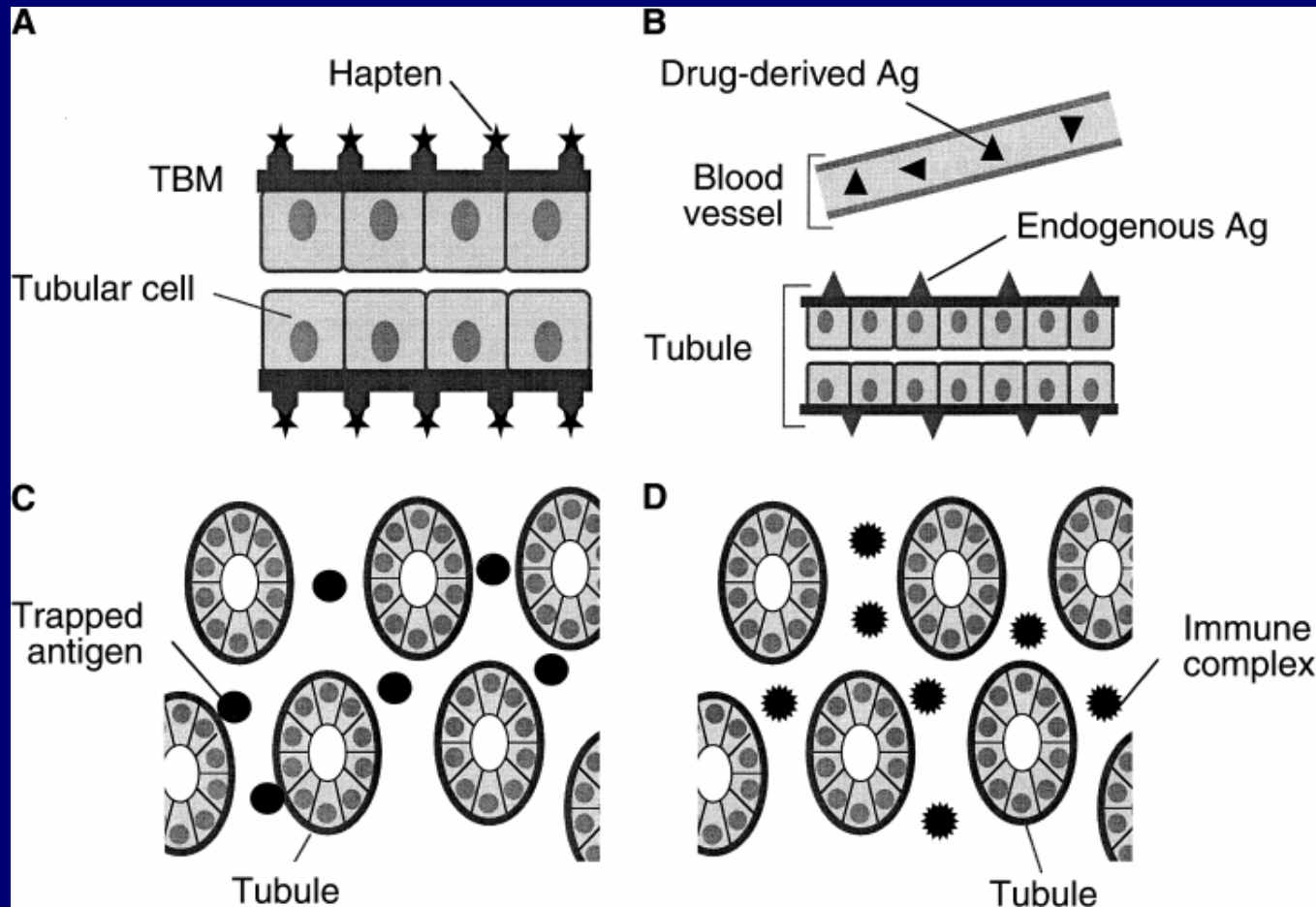
(B) The drug can mimic an antigen normally present within the TBM or the interstitium and induce an immune response that will also be directed against this antigen.

Mechanisms whereby a drug (or one of its metabolites) can induce acute interstitial nephritis



- (A) The drug can bind to a normal component of the tubular basement membrane (TBM) and act as a hapten.
- (B) The drug can mimic an antigen normally present within the TBM or the interstitium and induce an immune response that will also be directed against this antigen.
- (C) The drug can bind to the TBM or deposit within the interstitium and act as a planted ("trapped") antigen.

Mechanisms whereby a drug (or one of its metabolites) can induce acute interstitial nephritis

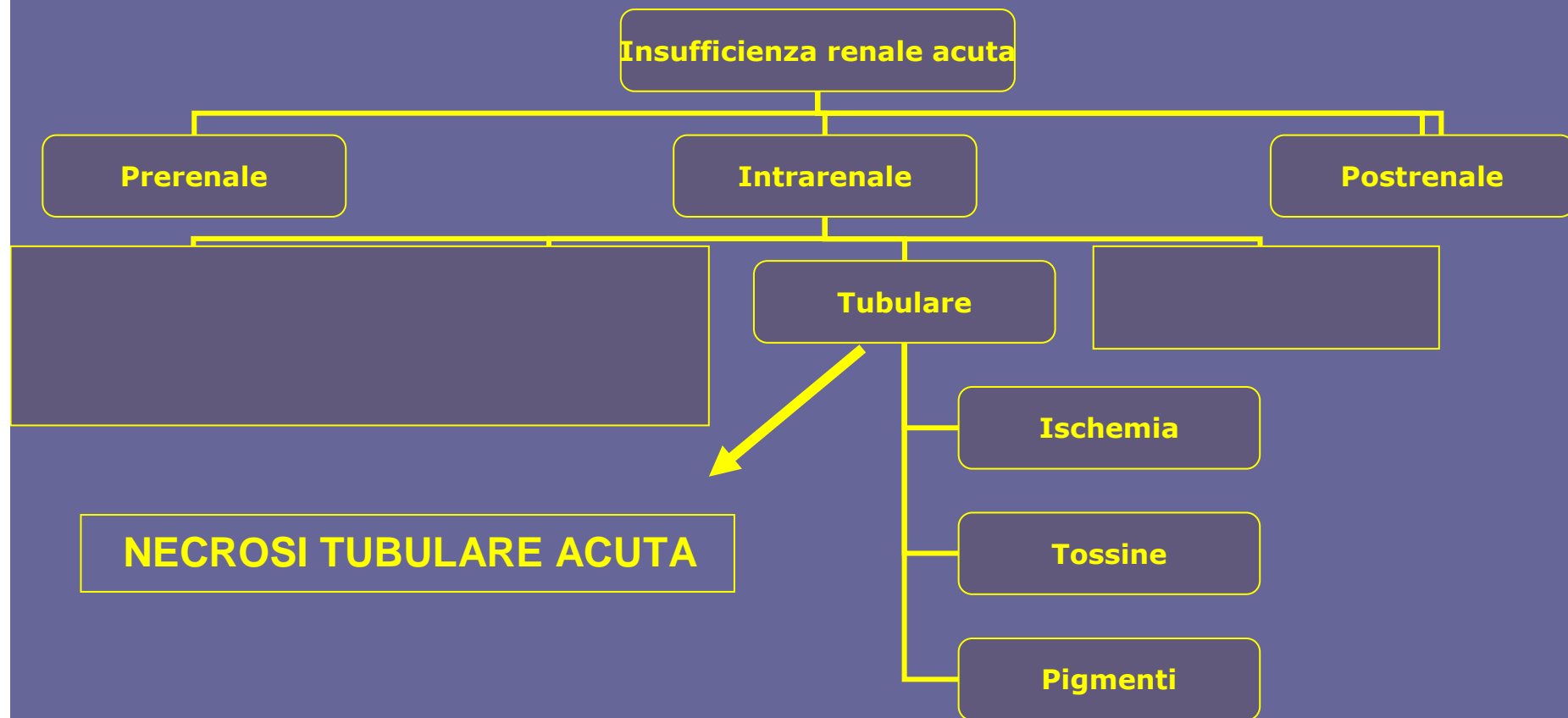


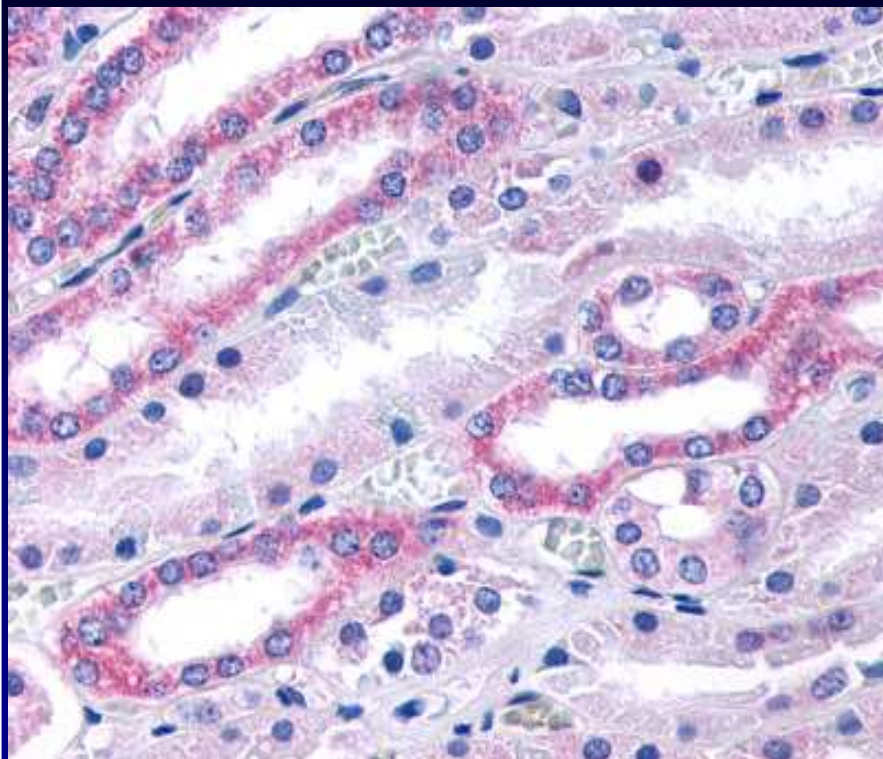
- (A) The drug can bind to a normal component of the tubular basement membrane (TBM) and act as a hapten.
- (B) The drug can mimic an antigen normally present within the TBM or the interstitium and induce an immune response that will also be directed against this antigen.
- (C) The drug can bind to the TBM or deposit within the interstitium and act as a planted ("trapped") antigen.
- (D) The drug can elicit the production of antibodies and become deposited in the interstitium as circulating immune complexes.

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA NIA

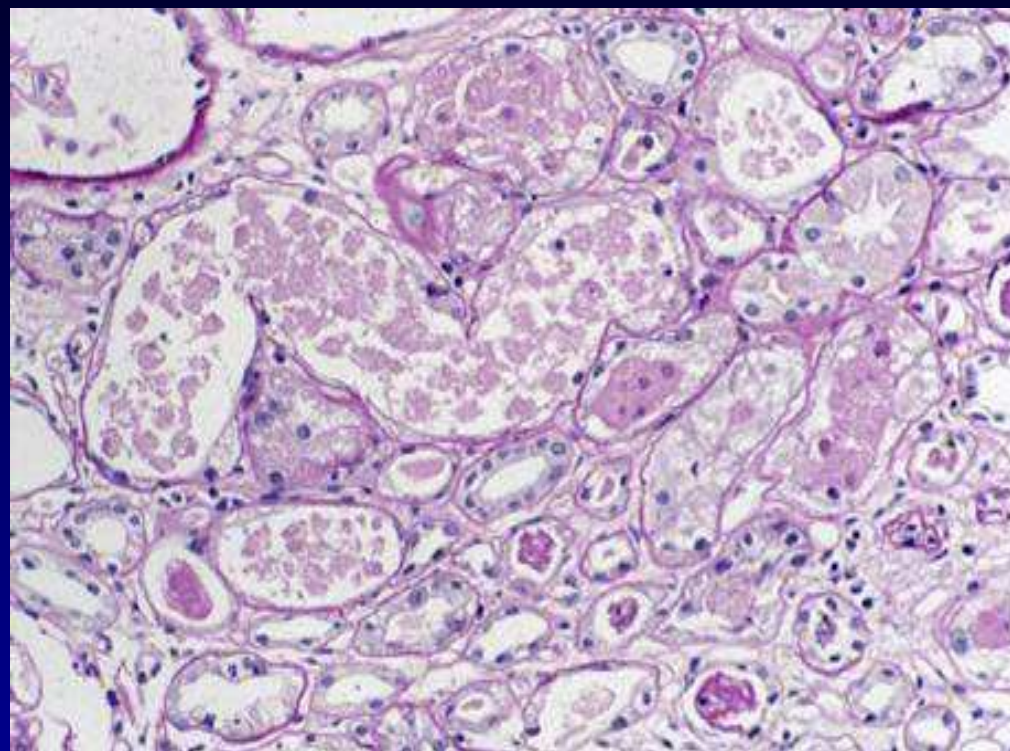
- INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (40-50% OLIGOANURICA)
- TALVOLTA EMATURIA MACROSCOPICA
- TALVOLTA SINTOMI EXTRARENALI (rash – febbre – artralgie)

FISIOPATOLOGIA



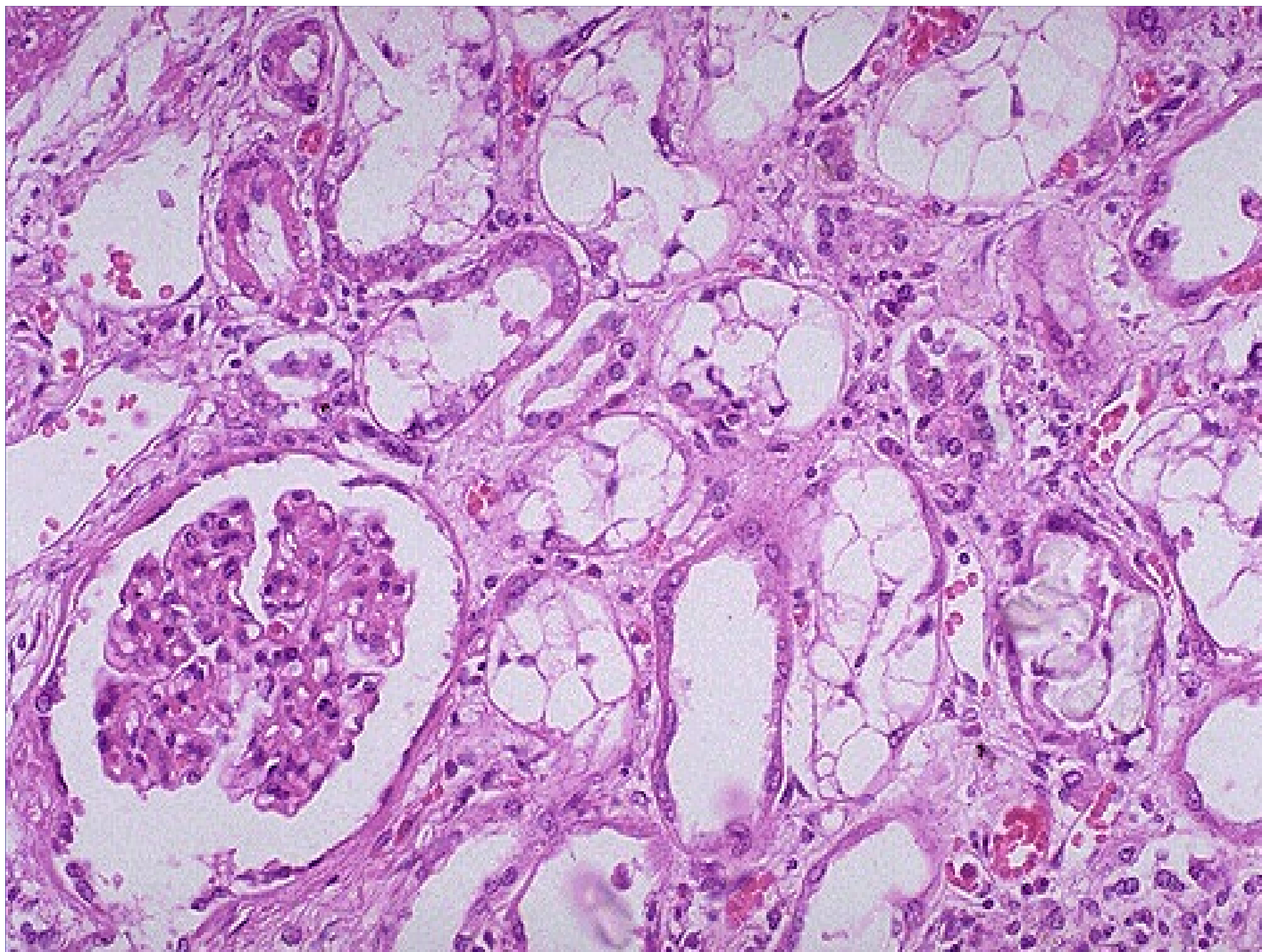


Normale



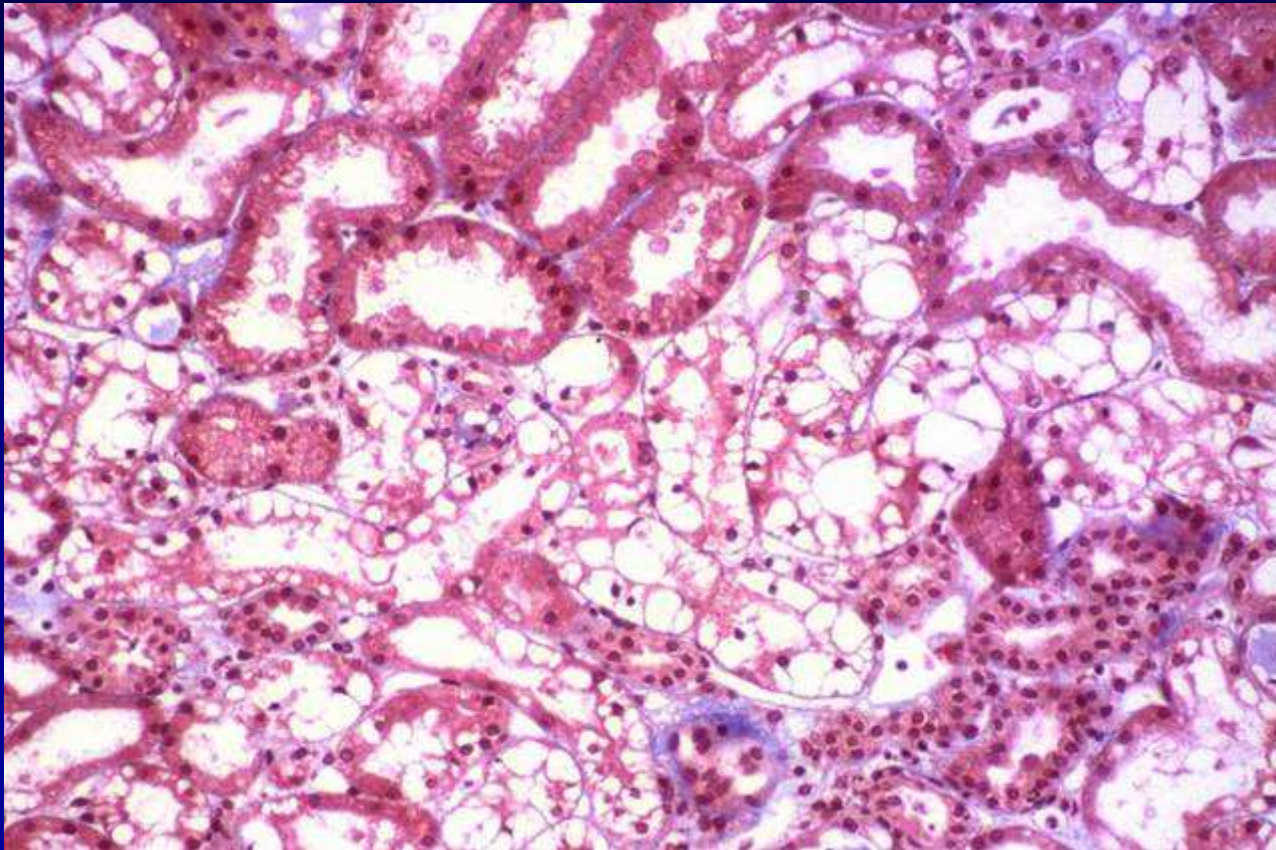
Necrosi Tubulare Acuta

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Acute Tubular Necrosis



Necrosi tubulare acuta



- E' la più frequente forma di IRA “intrarenale “(85%)
- Danno tubulare
 - Ischemico (50%)
 - Nefrotossico (35 %)
 - Multifattoriale.

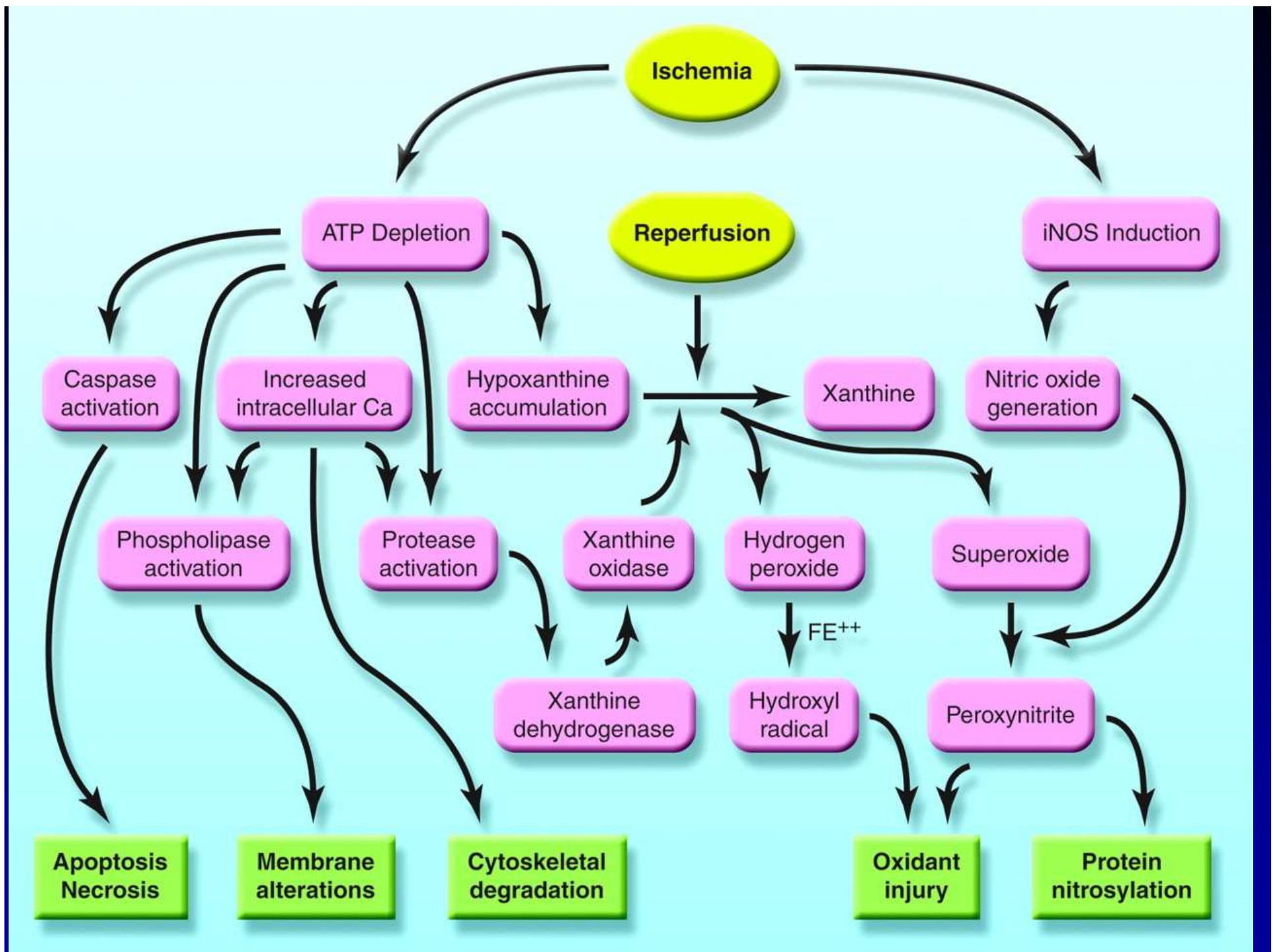


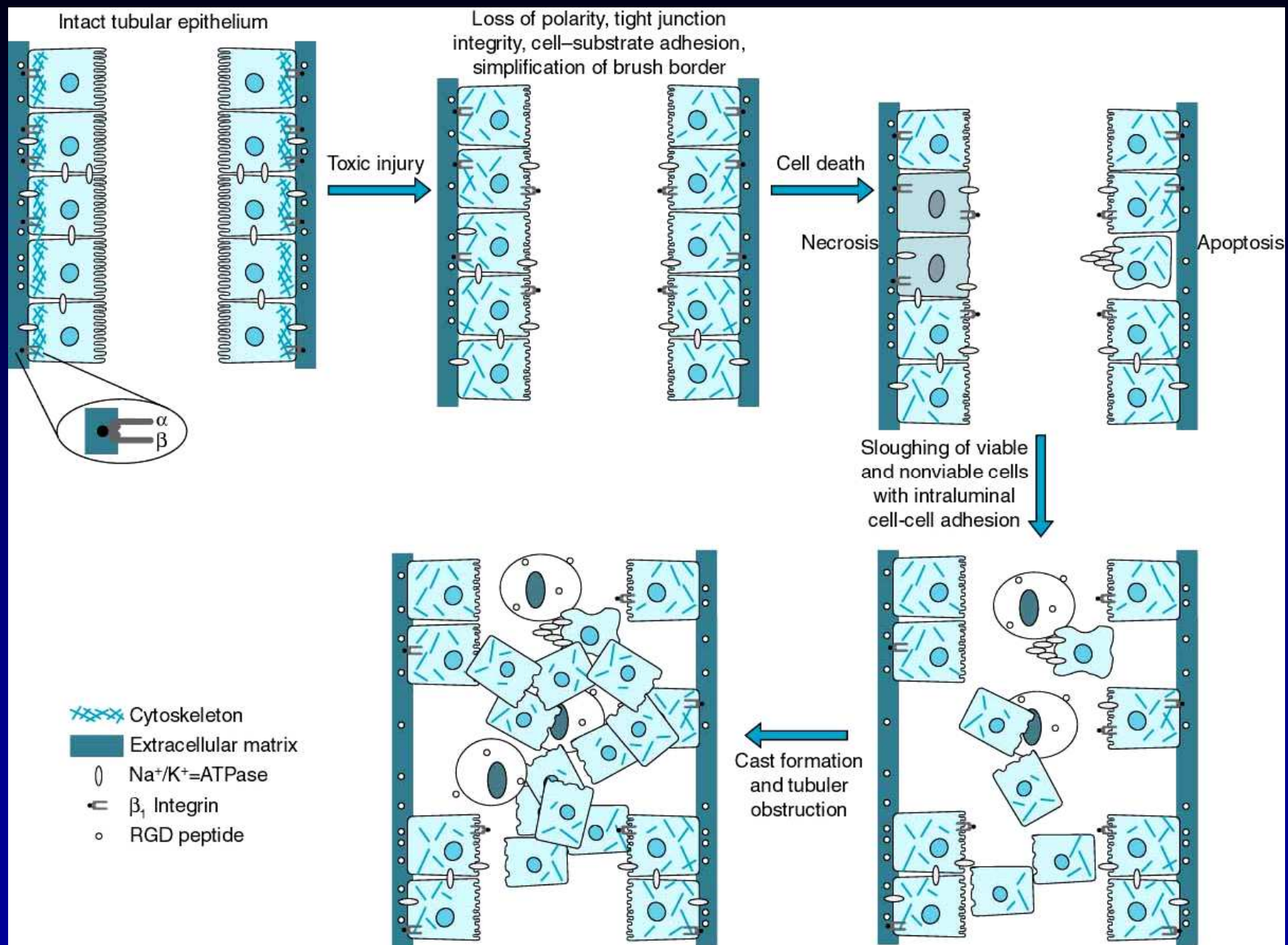
A - Necrosi Tubulare Acuta **Ischemica**

Etiologia

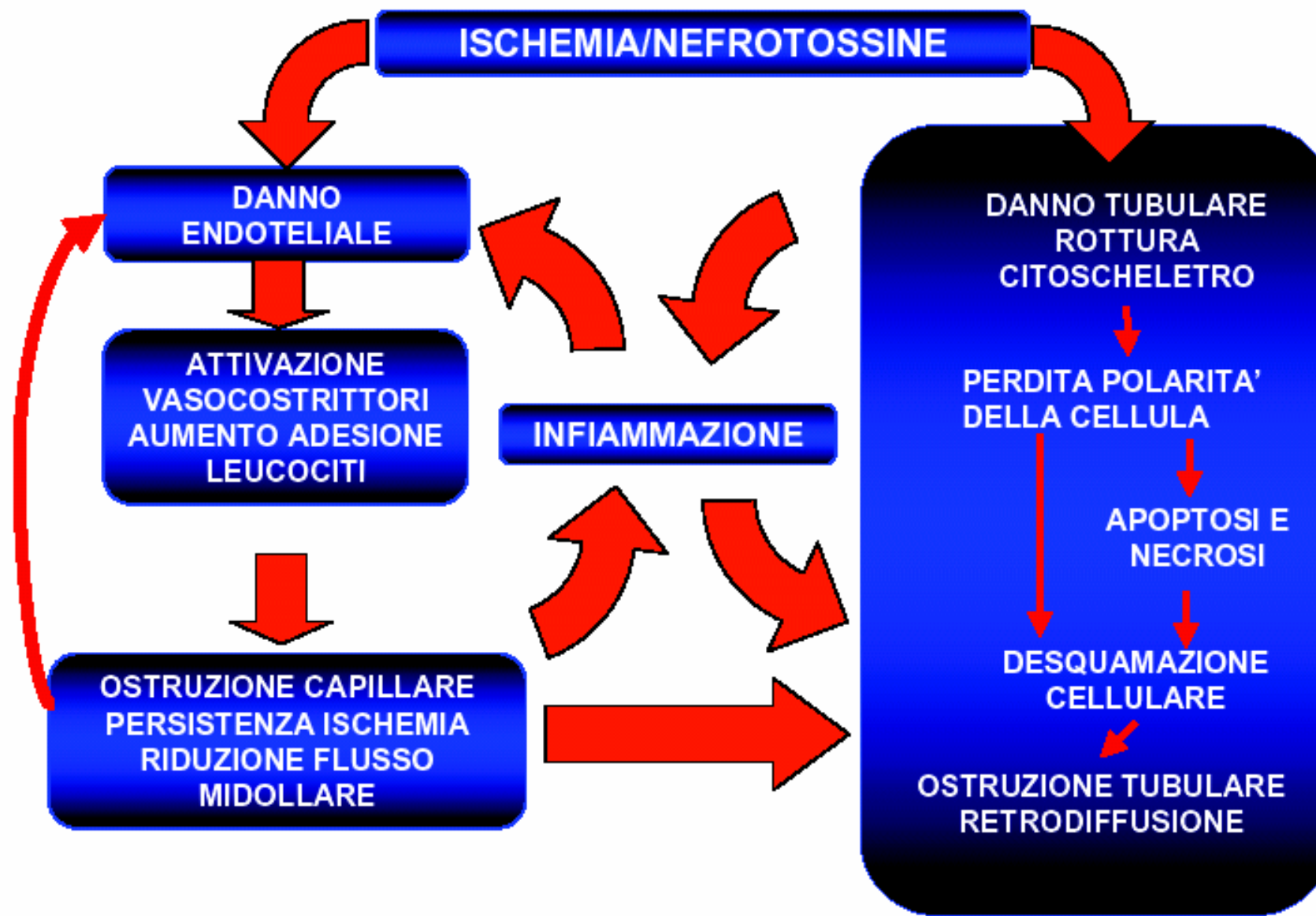
Le stesse cause dell'insufficienza renale acuta pre-renale, quando non vengono corrette

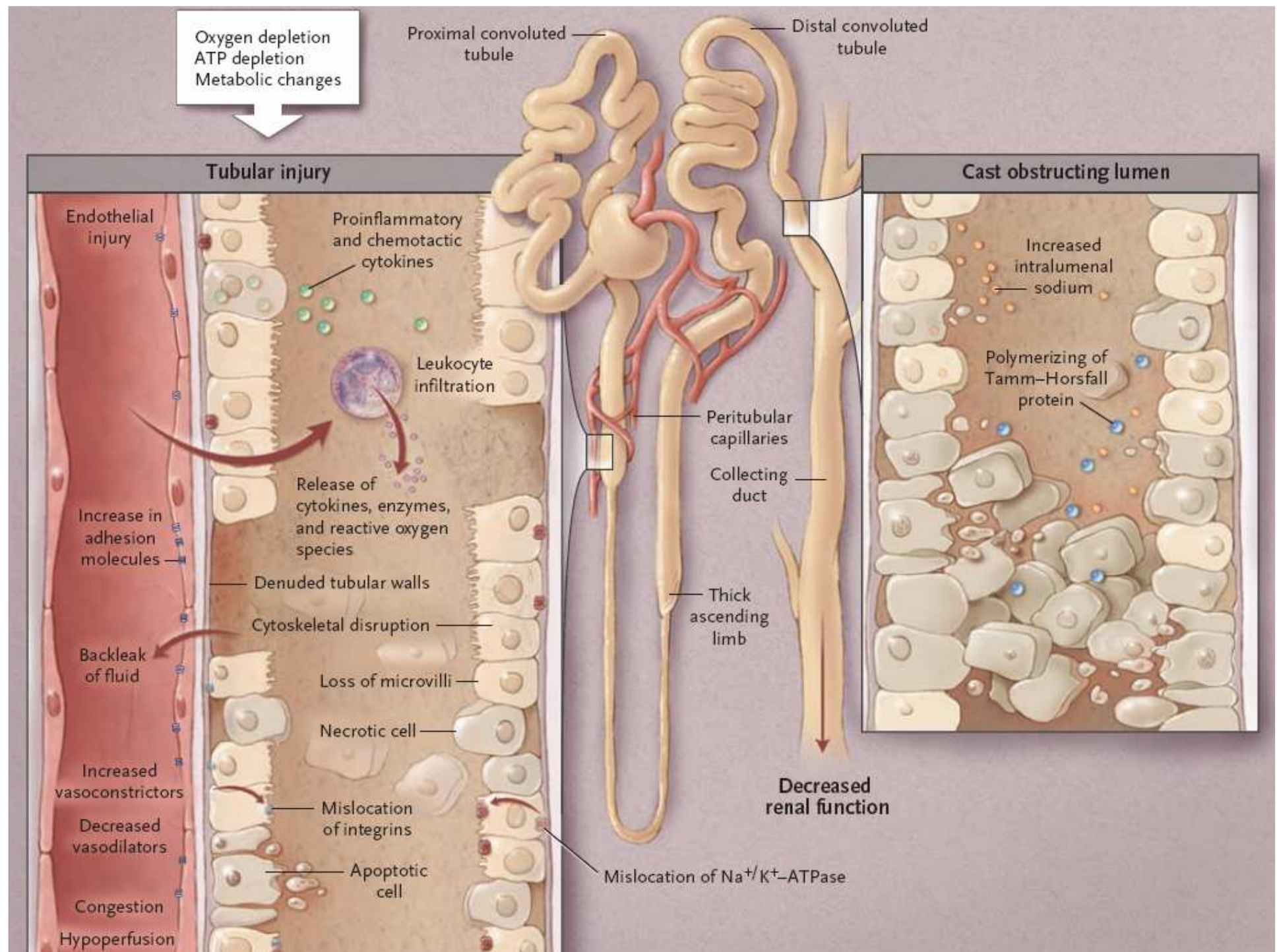
-  **Pressione Arteriosa** 
 - Infarto, Aritmie
 - Shock
 - Traumi
-  **Volume circolante** 
 - Sepsi
 - Emorragie
 - Ustioni
 - Disidratazione
 - Sequestro in 3° spazio





TUBULONECROSI: PATOGENESI





NECROSI TUBULARE ACUTA DA TOSSICI

FARMACI

ALTRI TOSSICI

Necrosi Tubulare Acuta da Farmaci

- **Aminoglicosidi**
- **Amfotericina B**
- **Vancomicina**
- **Cefalosporine**
- **Cisplatino**
- **Metotrexate**
- **Bifosfonati (zoledronato)**
- **Immunoglobuline e.v.**
- **Antivirali**

Necrosi Tubulare Acuta da Farmaci

- **Danno tossico diretto su cellule tubulari**
- **Dipende da :**
 - dosaggio elevato del farmaco
(in assoluto o relativo)**
 - trattamento prolungato**
 - presenza di fattori concomitanti**

FATTORI DI RISCHIO PER LA NEFROTOSSICITA' DEGLI AMINOGLICOSIDI

LEGATI AL PAZIENTE

Anziani

Nefropatie croniche

Ipotensione, Disidratazione

Ipovolemia

Sepsi

Scompenso cardiaco

Concomitante uso di altre
nefrotossine
(cefalosporine, Fans, Vancomicina,
MDC, Cisplatino, Ciclosporina,
Amfotericina)

FATTORI DI RISCHIO PER LA NEFROTOSSICITA' DEGLI AMINOGLICOSIDI

LEGATI AL PAZIENTE

Anziani

Nefropatie croniche

Ipotensione, Disidratazione

Ipovolemia

Sepsi

Scompenso cardiaco

Concomitante uso di altre
nefrotossine
(cefalosporine, Fans, Vancomicina,
MDC, Cisplatino, Ciclosporina,
Amfotericina)

LEGATI ALLA TERAPIA

Tipo di farmaco : Gentamicina >
Tobramicina > Netilmicina >
Amikacina

Dosaggio più elevato in assoluto o
relativo

Modalità somministrazione : frazionata >
unica somministrazione

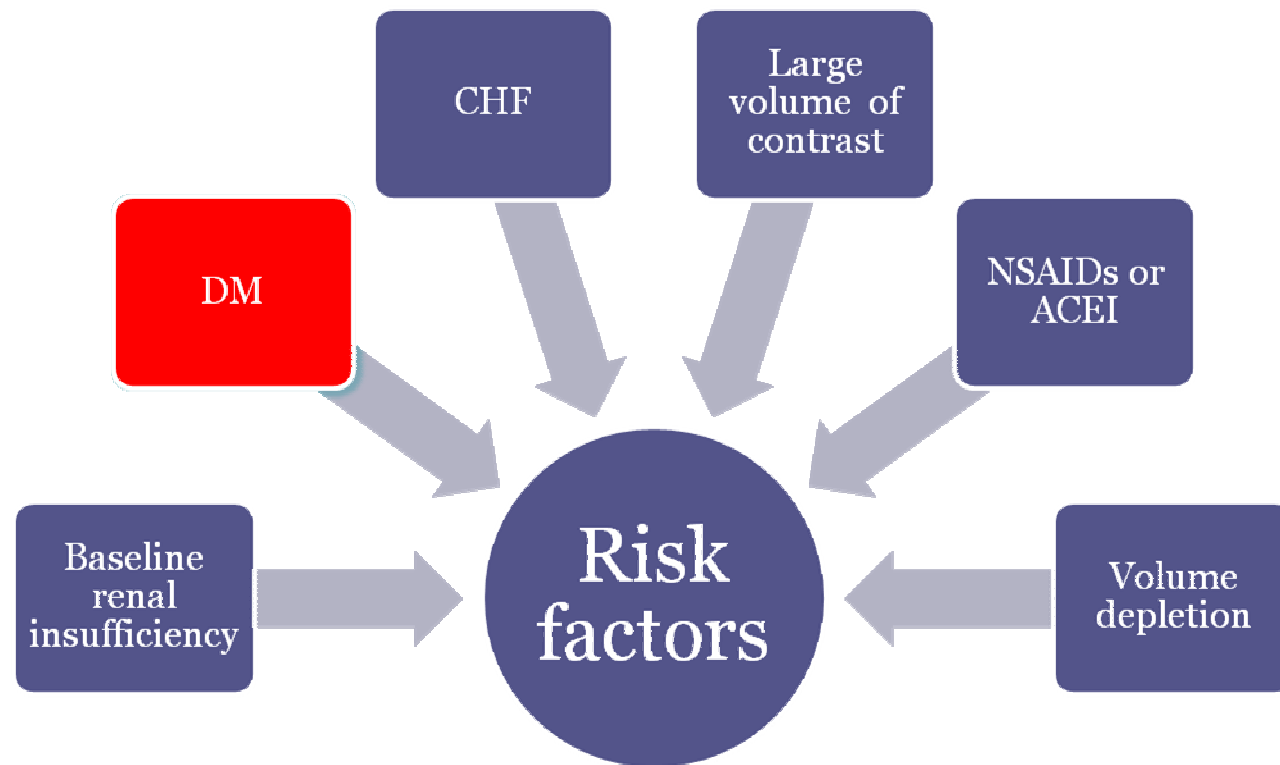
Durata terapia : > 8-10 giorni

Necrosi Tubulare Acuta Tossica






ALTRI TOSSICI

- Mezzi di contrasto radiologici
- Solventi organici (glicole etil., tetracl di carbonio)
- Veleni (insetticidi, diserbanti, funghi)
- Metalli pesanti (mercurio, arsenico, bismuto, uranio, cadmio)
- Altri (eroina, amfetamine, etc)

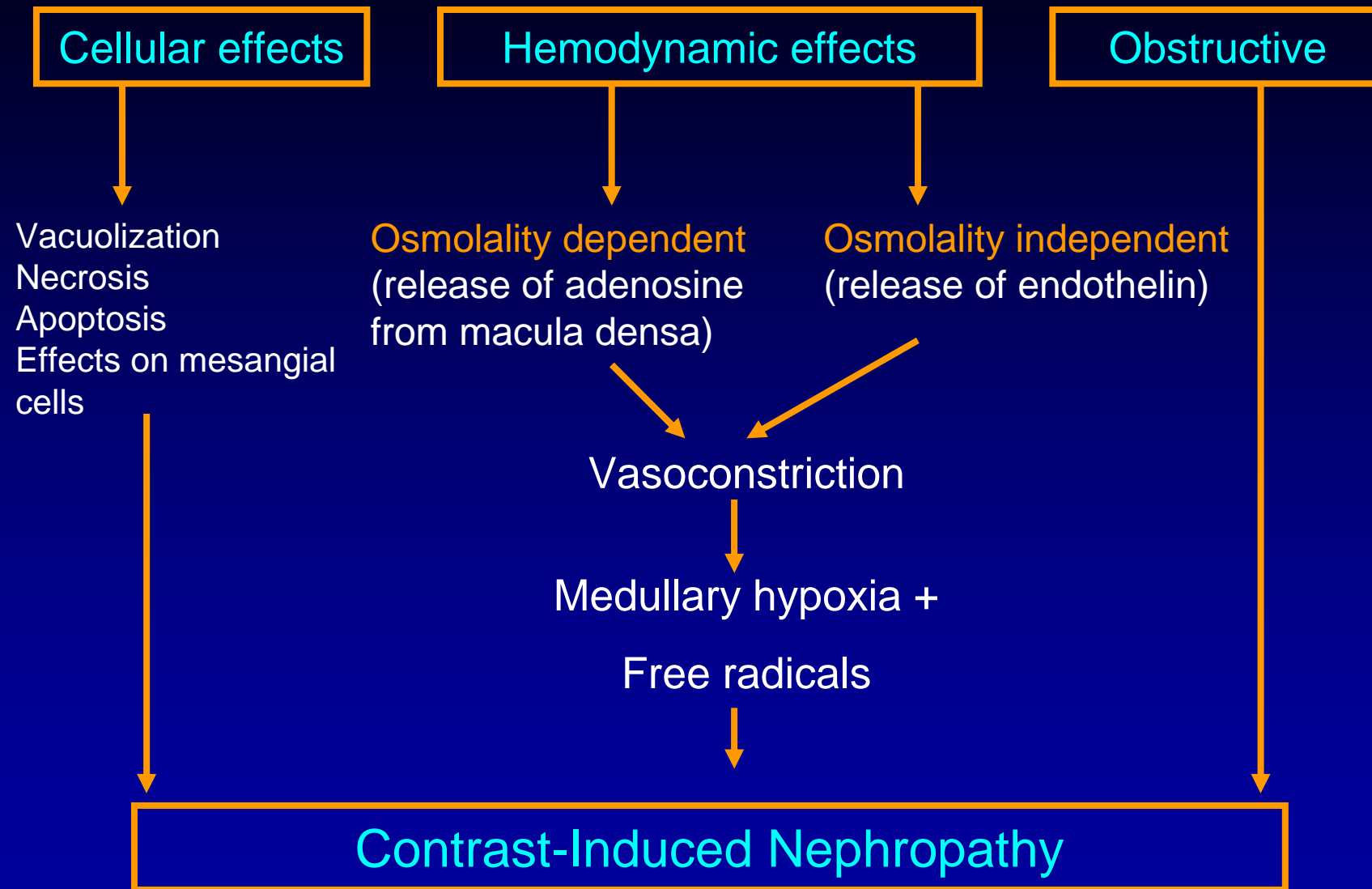
FATTORI DI RISCHIO PER IL DANNO DA MEZZI DI CONTRASTO



ARF: increase in serum creat of $>50\%$ above baseline or >1 mg/dl if baseline >2 mg/dl

- 
- Normal baseline creat  negligible risk
 - Mild to moderate CKD  5-10 % risk
 - Mild to moderate CKD + DM  10- 40 %
 - Advanced renal insufficiency  $>50\%$ risk

Contrast Media

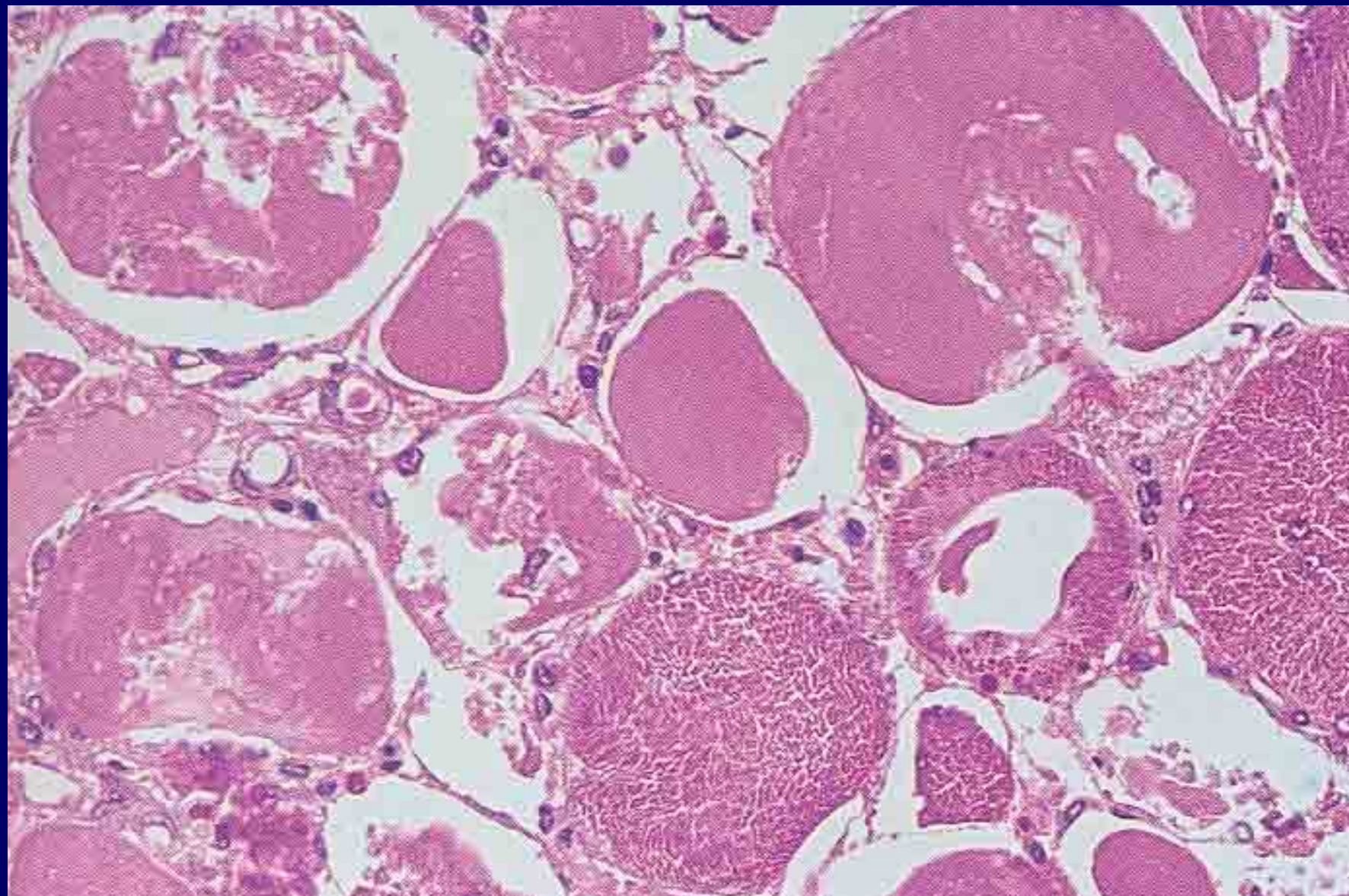


Modified from Idee JM et al. Invest Radiol 2004; 39:155-70

Necrosi Tubulare Acuta da pigmenti



- Mioglobinuria: rabdomiolisi.
- Emoglobinuria: emolisi intravascolare



Necrosi tubulare acuta da mioglobina

The majority of cases of rhabdomyolysis are nontraumatic

Alcohol abuse

Massive muscle compression from immobilization in drug induced coma

Drug-induced

Seizures

Occlusive peripheral vascular disease

Combination therapy with itraconazole, simvastatin, and cyclosporine

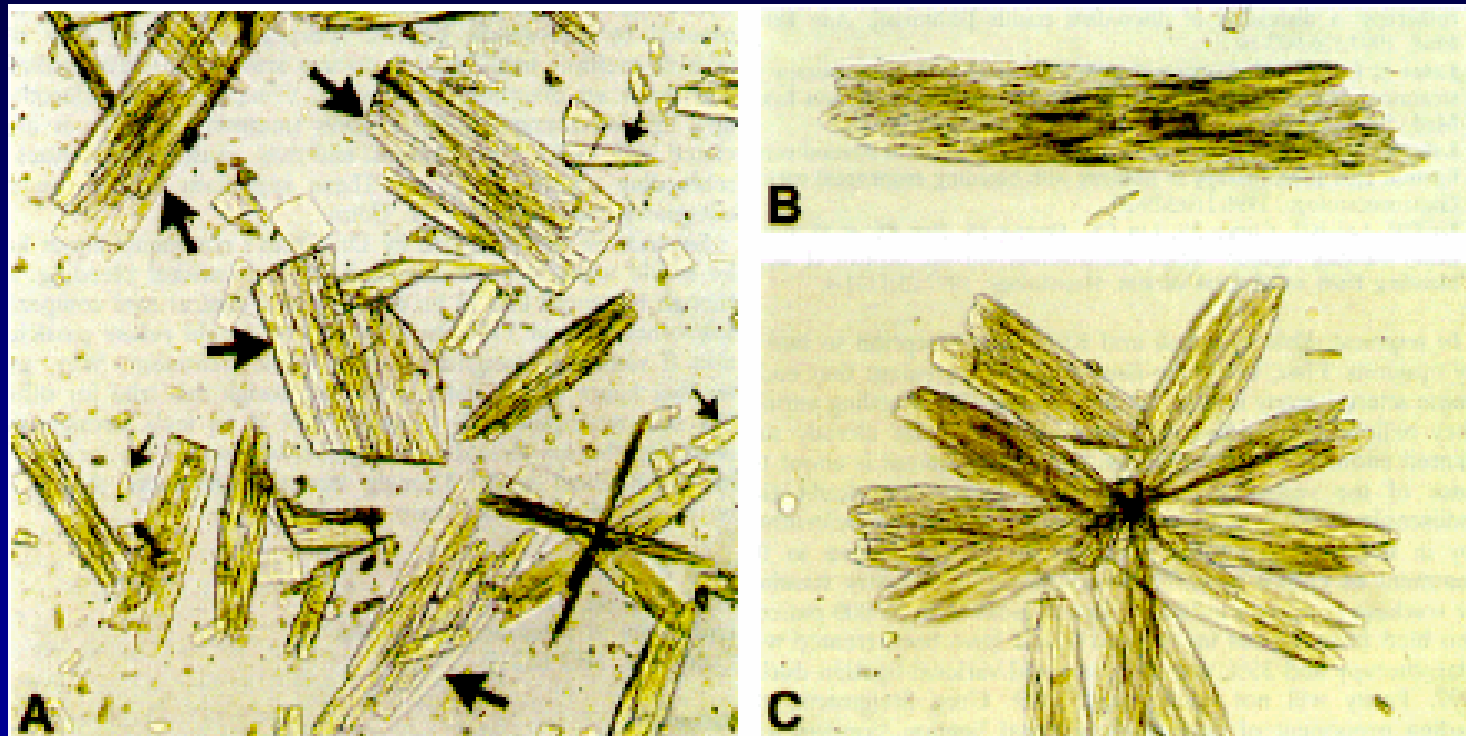
Conversion from one fibric acid to another, or from one statin-fibrate combination to another

Detergent ingestion

Insufficienza renale acuta da precipitazione di cristalli

- Aciclovir
- Ganciclovir
- Foscarnet
- Indinavir
- Sulfamidici
- Metotrexate
- Ciprofloxacina
- Triamterene
- Orlistat

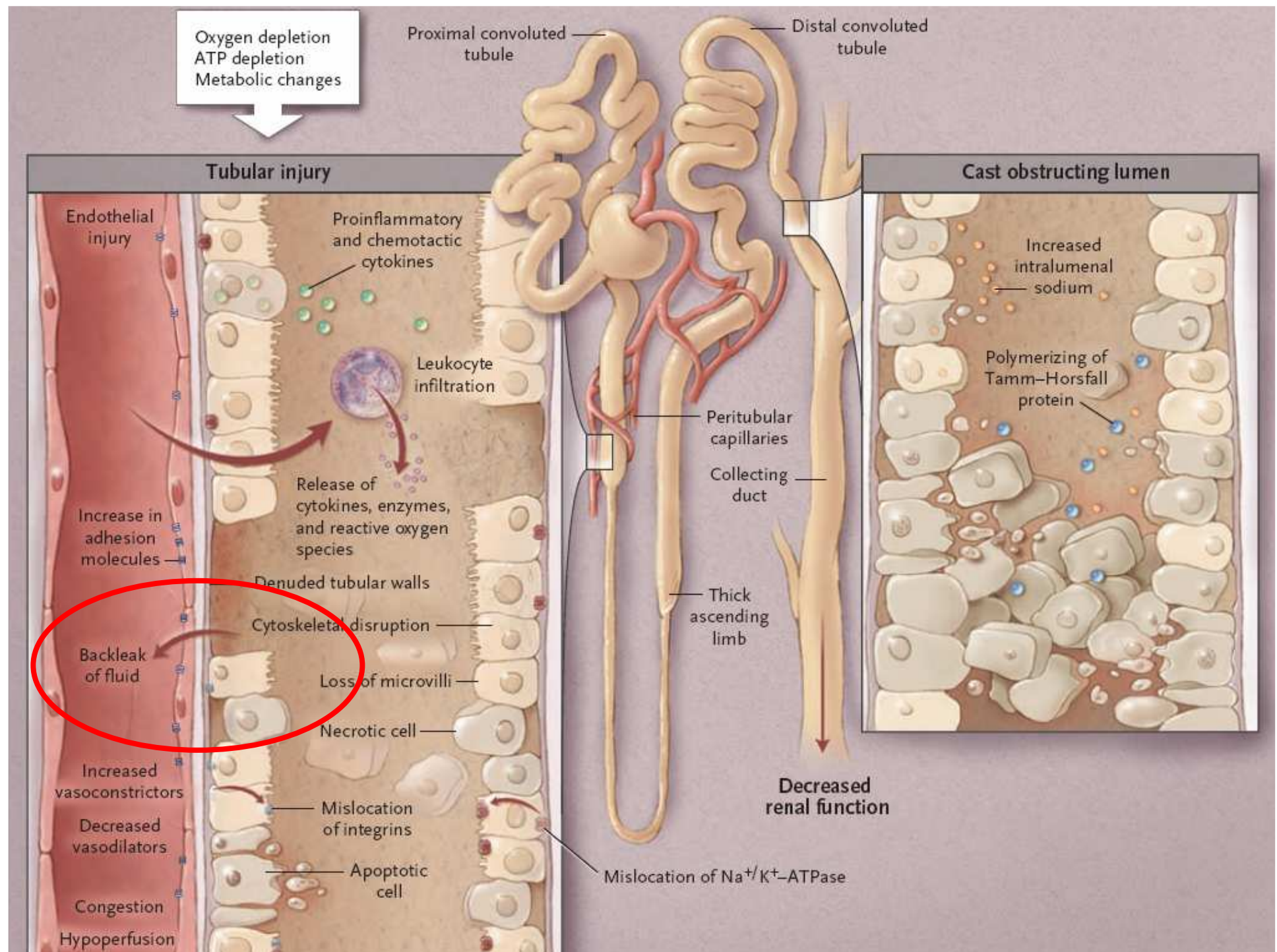
Insufficienza Renale Acuta da Farmaci

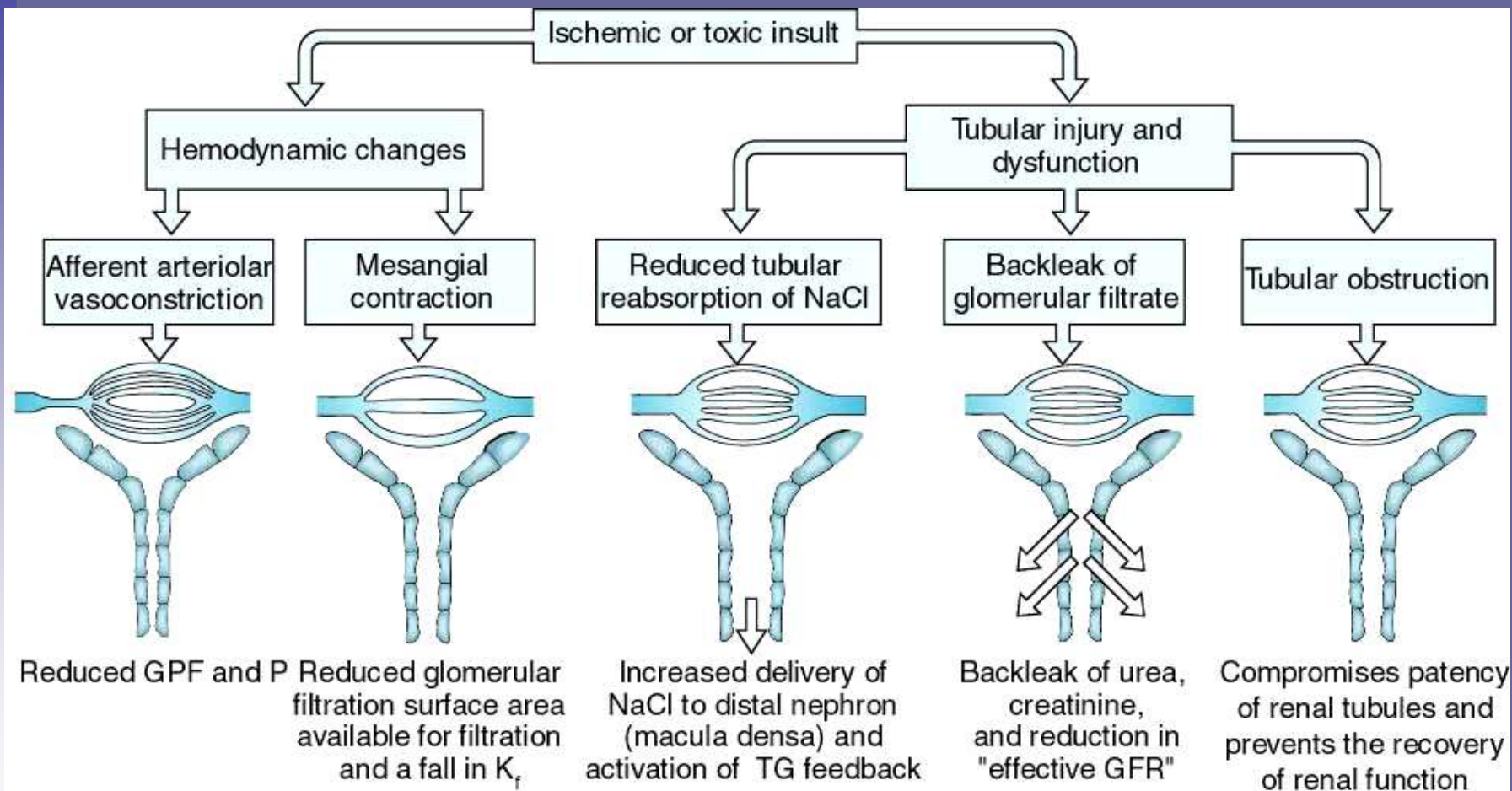


Indinavir sulfate urinary crystals Light microscopic photographs of a fresh unstained preparation of urinary sediment

Fisiopatologia della IRA

- Meccanismi della riduzione della funzione renale
 - Vasocostrizione
 - Ostruzione tubulare da detriti cellulari
 - Retrodiffusione del filtrato glomerulare attraverso la membrana basale denudata





Insufficienza Renale Acuta

Indici diagnostici differenziali

	Funzionale	Organica
● P.S.	> 1013	< 1013
● U Osm (mOsm/Kg H ₂ O)	> 500	< 350
●		
●		
●		
● U Na	< 20	> 40
● FE Na (%)	< 1	> 3

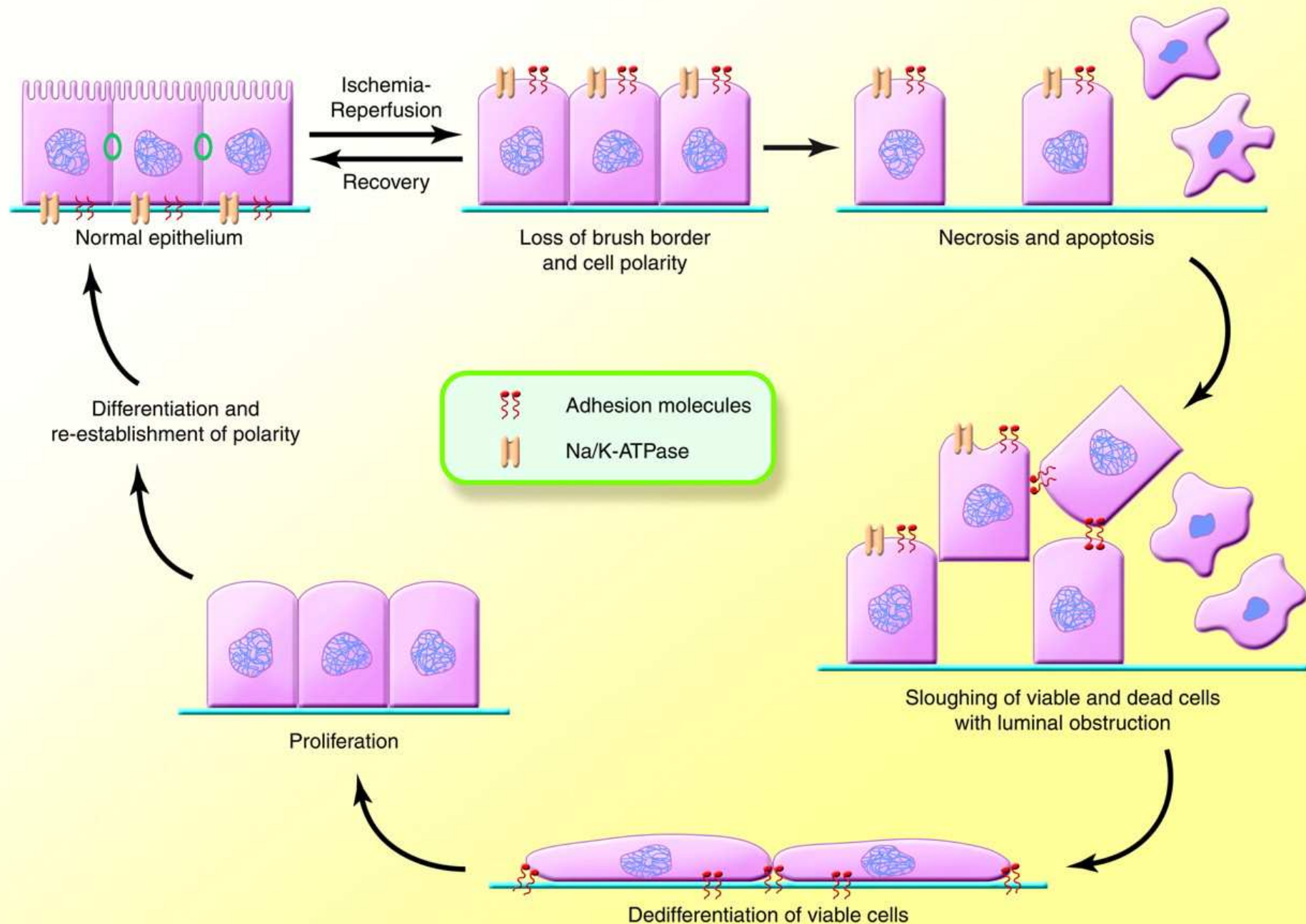
FASI DELLA NECROSI TUBULARE



Recovery from Ischemic Injury



- In contrast to the heart and brain, where ischemic injury results in permanent cell loss, the kidney is able to completely restore its structure and function after acute ischemic or toxic injury.
- The recovery from tubular necrosis involves the **dedifferentiation and proliferation** of remaining viable tubular epithelial cells followed by reestablishment of cellular polarity, normal histologic appearance, and physiologic function.



NECROSI TUBULARE ACUTA

DECORSO CLINICO

- FASE OLIGURICA
- FASE DI RIPRESA DELLA DIURESIS
- FASE POLIURICA
- FASE DI CONVALESCENZA

NECROSI TUBULARE ACUTA

1. FASE OLIGURICA

- OLIGURIA
- RITENZIONE CATABOLITI AZOTATI
- RITENZIONE IDROSALINA
- K^+ ↑↑ pH ↓↓
- QUADRO CLINICO
 - Infezioni
 - Complicanze cardiache
 - Complicanze neurologiche
 - Complicanze gastrointestinali
 - Alterazioni ematologiche

NECROSI TUBULARE ACUTA

2. FASE di RIPRESA della DIURESIS

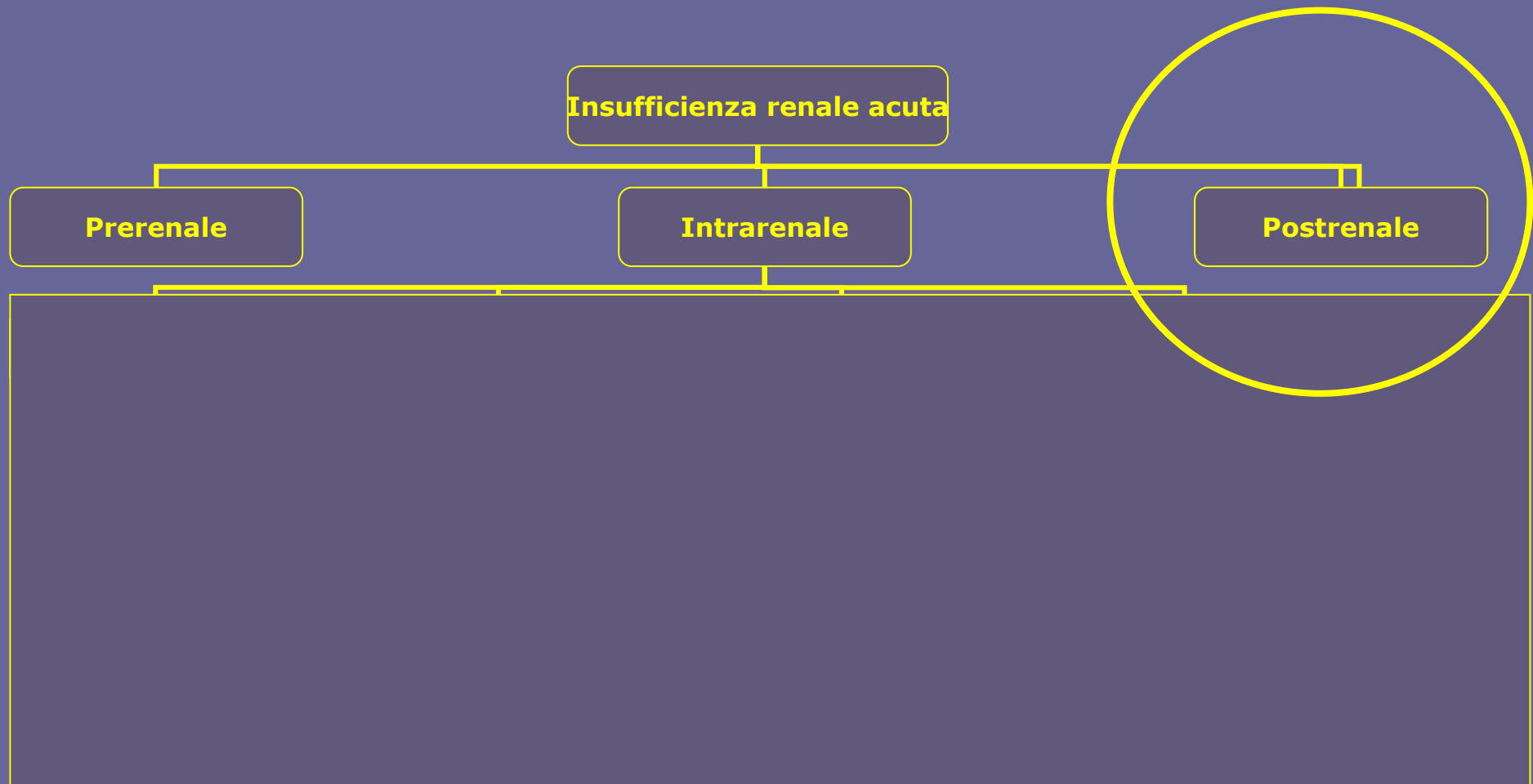
- AUMENTO DIURESIS: 1-2 litri die in 4-5 gg
- OSMOLARITÀ ↓
- ESCREZIONE PRODOTTI AZOTATI ↓
- VFG ↓ ↓
- UREA E CREATININA ↑

NECROSI TUBULARE ACUTA

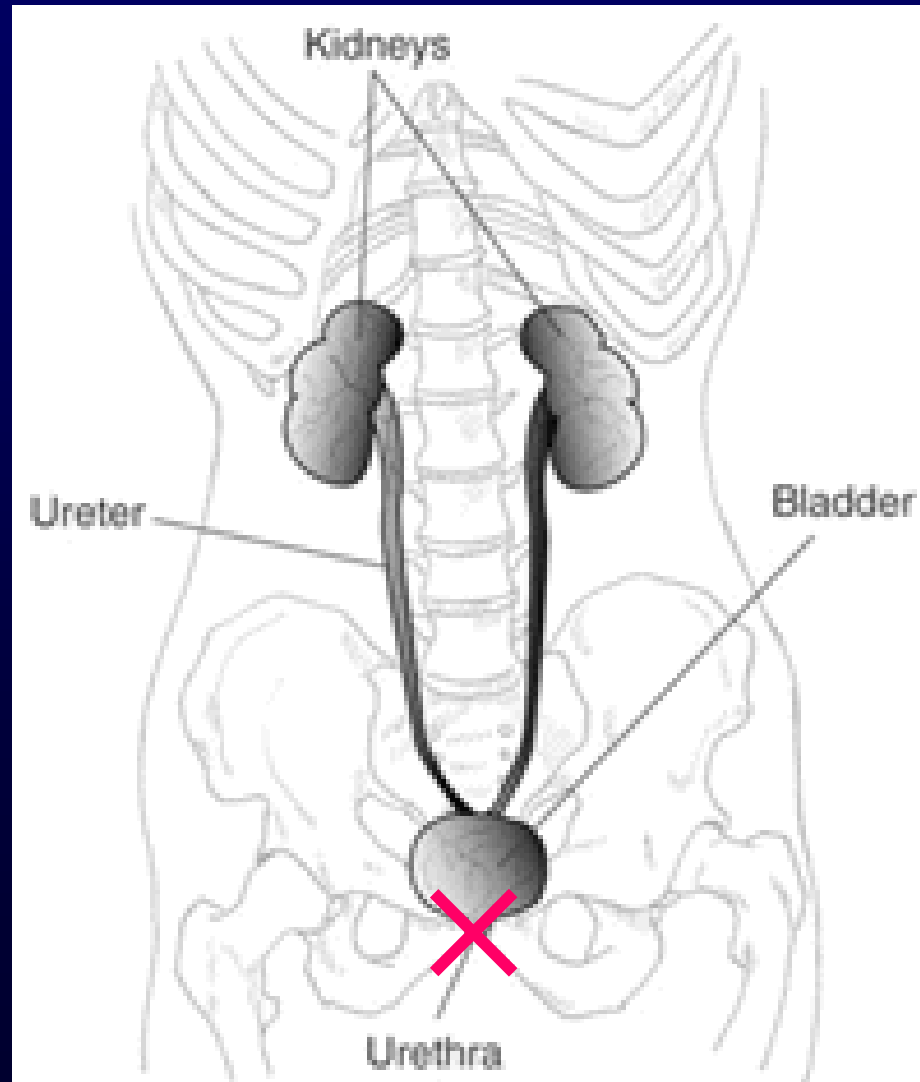
3. FASE POLIURICA

- DOPO 4-6 gg. da RIPRESA DIURESIS
- AUMENTO DIURESIS $\geq 4-5$ L/die
- VFG  UREA CREATININEMIA 
- POLIURIA:
 - Diuresi osmotica (soluti accumulati)
 - Inadeguata funzione tubulare
- PERDITA ACQUA, ELETTROLITI
 - Ipotensione
 - Iponatriemia, Ipopotassiemia

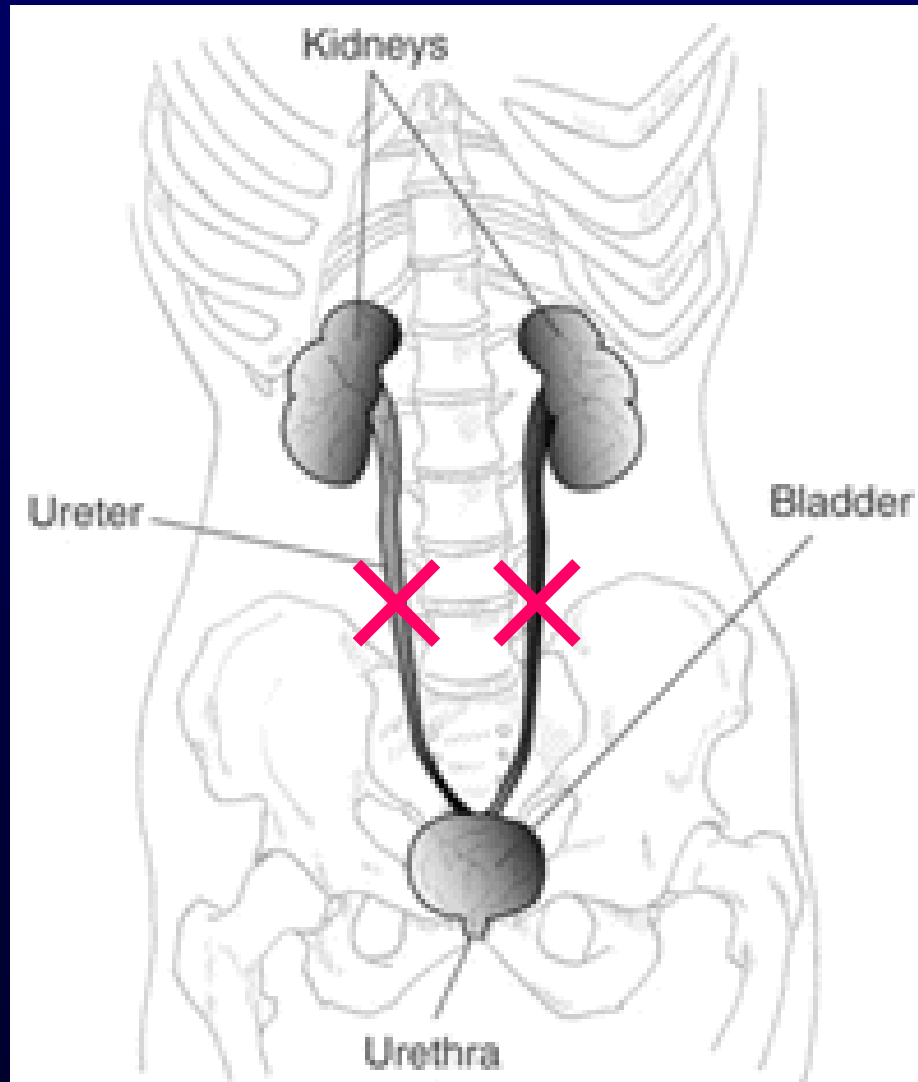
FISIOPATOLOGIA



Postrenal Acute Renal Failure



Postrenal Acute Renal Failure



Etiologies of Postrenal Acute Renal Failure

- Upper tract obstruction
 - Intrinsic
 - nephrolithiasis
 - papillary necrosis
 - blood clot
 - transitional cell cancer
 - Extrinsic
 - retroperitoneal or pelvic malignancy
 - retroperitoneal fibrosis
 - endometriosis
 - abdominal aortic aneurysm
- Lower tract obstruction
 - benign prostatic hypertrophy
 - prostate cancer
 - transitional cell cancer
 - urethral stricture
 - bladder stones
 - blood clot
 - neurogenic bladder

NEFROPATIA OSTRUTTIVA

FISIOPATOLOGIA

1. AUMENTO PRESSIONE INTRATUBULARE
2. RIDUZIONE FLUSSO PLASMATICO RENALE (MEDIATO DA AUMENTO PRESSIONE INTERSTIZIALE)
3. ULTERIORE MARCATA RIDUZIONE FLUSSO PLASMATICO RENALE (30-50% NORMALE) MEDIATO DA INCREMENTO DI RENINA E TROMBOSSANO A2

NEFROPATIA OSTRUTTIVA TERAPIA

RISOLUZIONE DELL'OSTRUZIONE

BASSO TRATTO URINARIO



CATETERE VESCICALE



ALTO TRATTO URINARIO



STENT URETERALE
NEFROSTOMIA PERCUTANEA
ESWL.....



**ATTENZIONE:
POLIURIA POST-OSTRUTTIVA**

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

DIFFERENZA FRA :

- **MALATTIA RENALE CRONICA**
- **INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**

MALATTIA RENALE CRONICA :
la presenza persistente di alterazioni urinarie
(microalb. , proteinuria e / o ematuria) o anatomiche renali
o la riduzione della funzione renale stimata come
riduzione del VFG (< 60 ml/min)

MALATTIA RENALE CRONICA : la presenza persistente di alterazioni urinarie (microalb. o proteinuria) o anatomiche renali o la riduzione della funzione renale stimata come riduzione del VFG

Stadio	Descrizione	VFG (ml/min/1.73 m ²)
1	Danno renale con VFG normale o aumentato	>90
2	Danno renale con lieve riduzione del VFG	60-89
3	Moderata riduzione del VFG	30-59
4	Grave riduzione del VFG	15-29
5	Insufficienza Renale Terminale (ESKD)	<15

I.R.C.



INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

COMPLESSA CONDIZIONE METABOLICO -
CLINICA CHE CONSEGUE ALLA
PROGRESSIVA PERDITA DEI NEFRONI E
DELLE FUNZIONI RENALI

RENE

FUNZIONE EMUNTORIA

ELIMINAZIONE LIQUIDI

ELIMINAZIONE PRODOTTI DEL CATABOLISMO

FUNZIONE OMEOSTATICA

MANTENIMENTO VOLUME

MANTENIMENTO PRESSIONE ARTERIOSA

MANTENIMENTO CONCENTRAZIONE
ELETTROLITICA

MANTENIMENTO EQUILIBRIO ACIDO-BASE (pH)

FUNZIONE ENDOCRINA

PRODUZIONE DI ORMONI

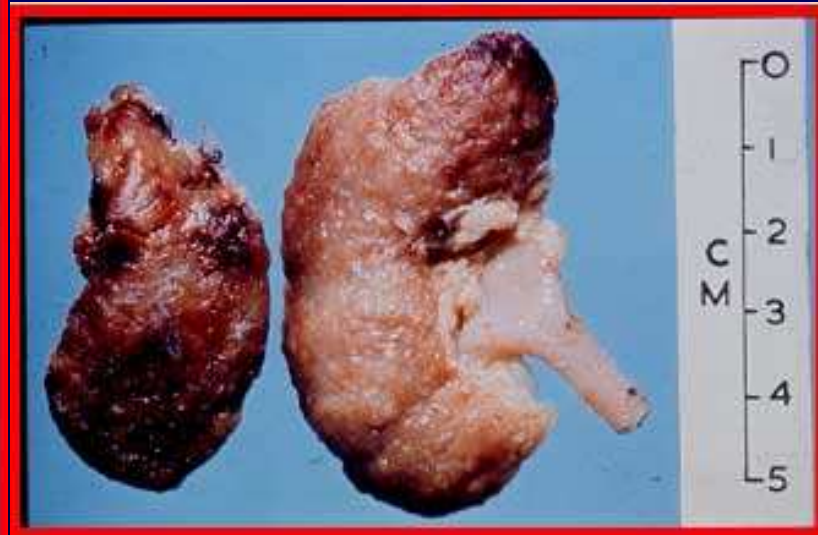
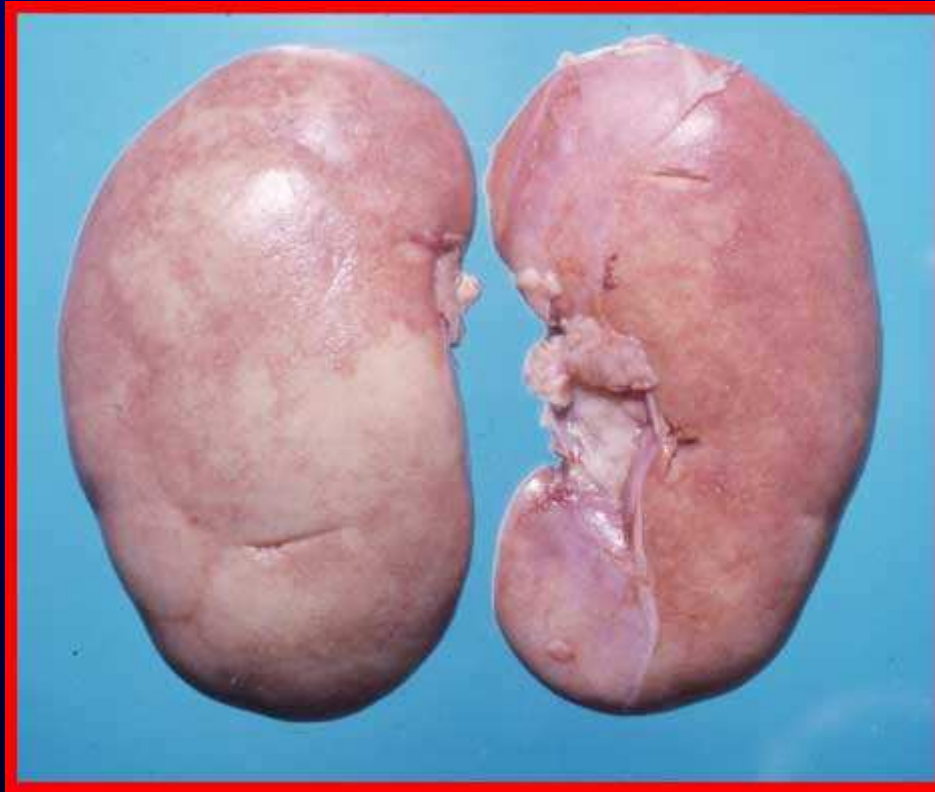
RENINA

ERITROPOIETINA

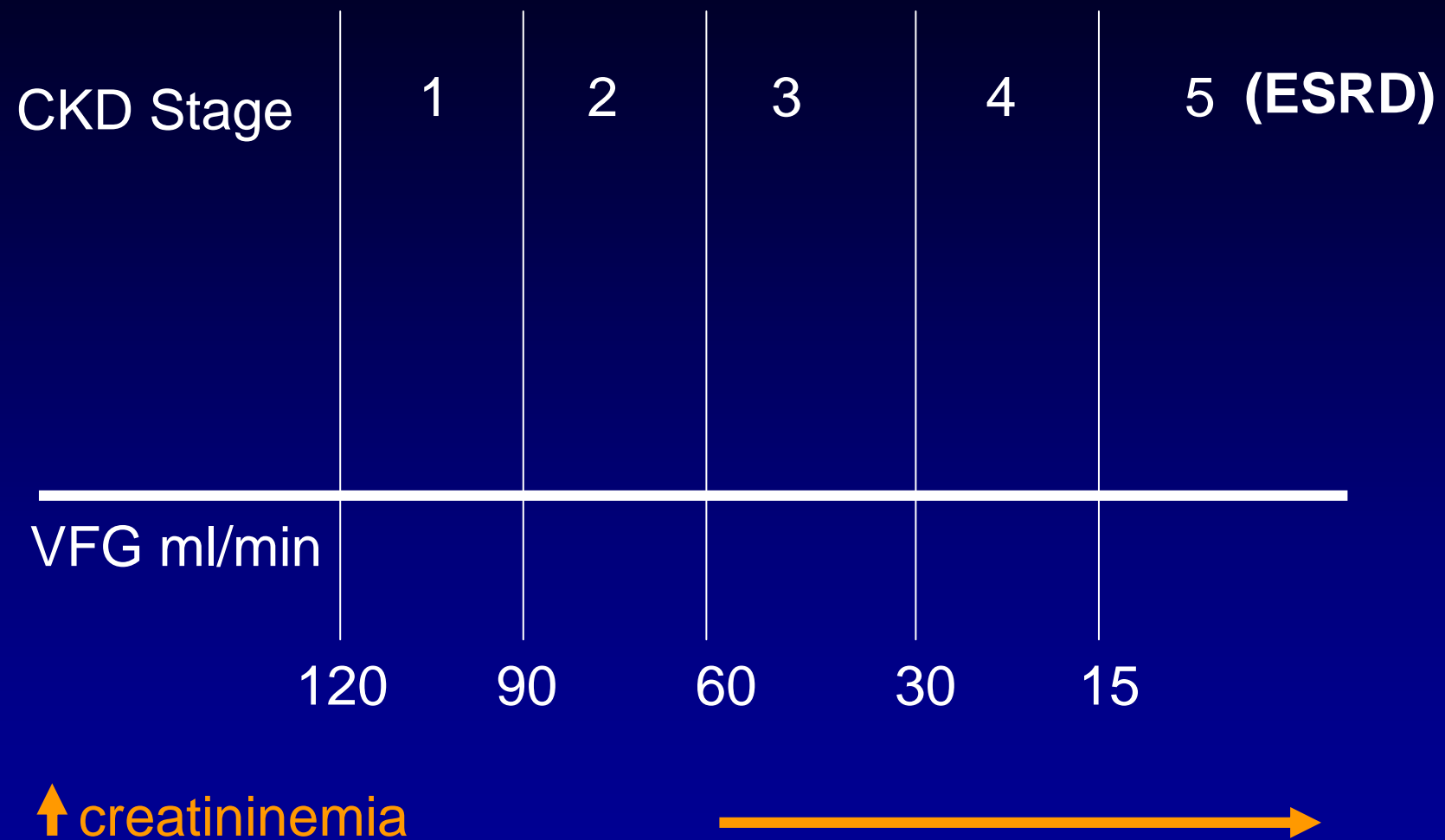
VITAMINA D

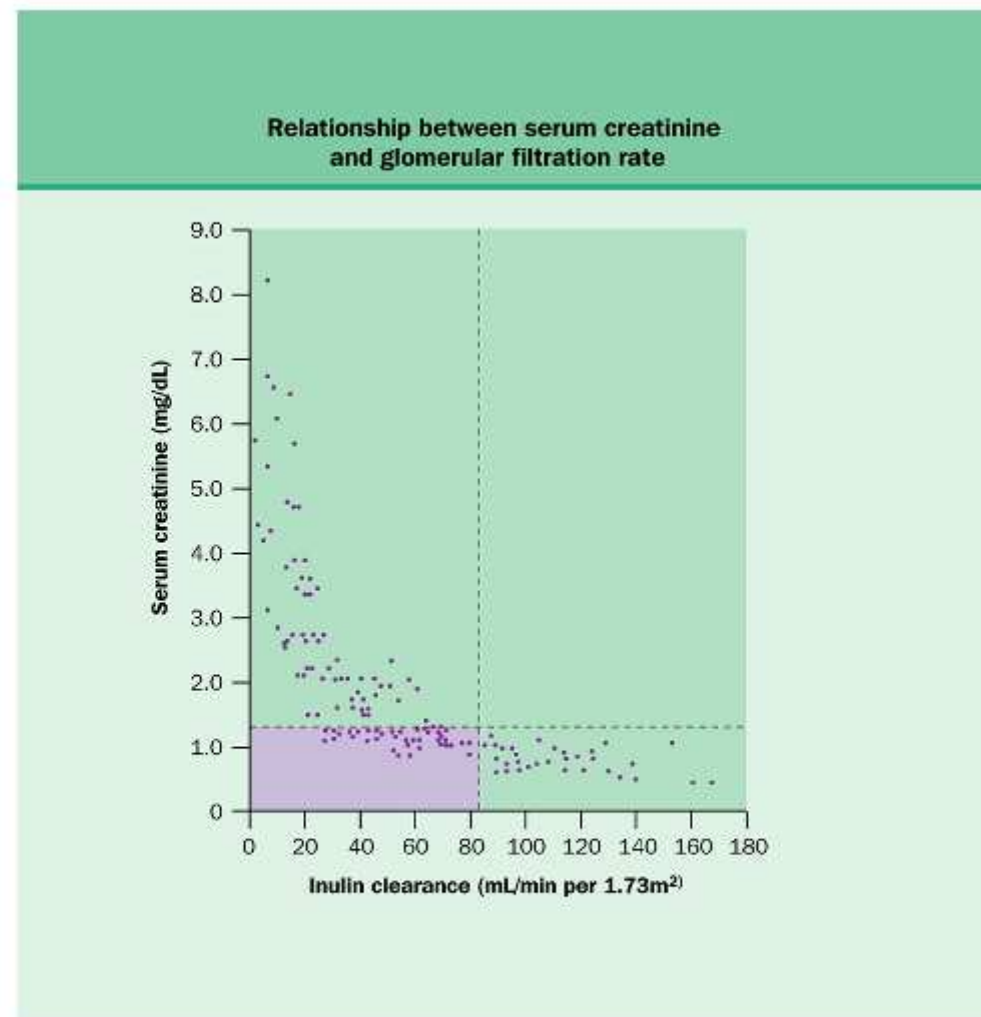
PROSTAGLANDINE

Kidneys beyond help!



End-stage kidneys





© 2003, Elsevier Limited. All rights reserved.

QUALE E' L'IMPORTANZA DI UNA DIAGNOSI PRECOCE NELLE MALATTIE RENALI ?

- POSSIBILMENTE “GUARIRLA”
- RIDURRE PROGRESSIONE IN UREMIA
- RIDURRE MORBILITA’
- RIDURRE MORTALITA’

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

***DEFINIZIONE**

***INCIDENZA**

***EPIDEMIOLOGIA**

PREVALENCE OF CKD IN THE US GENERAL POPULATION (NHANES III Survey 2003)

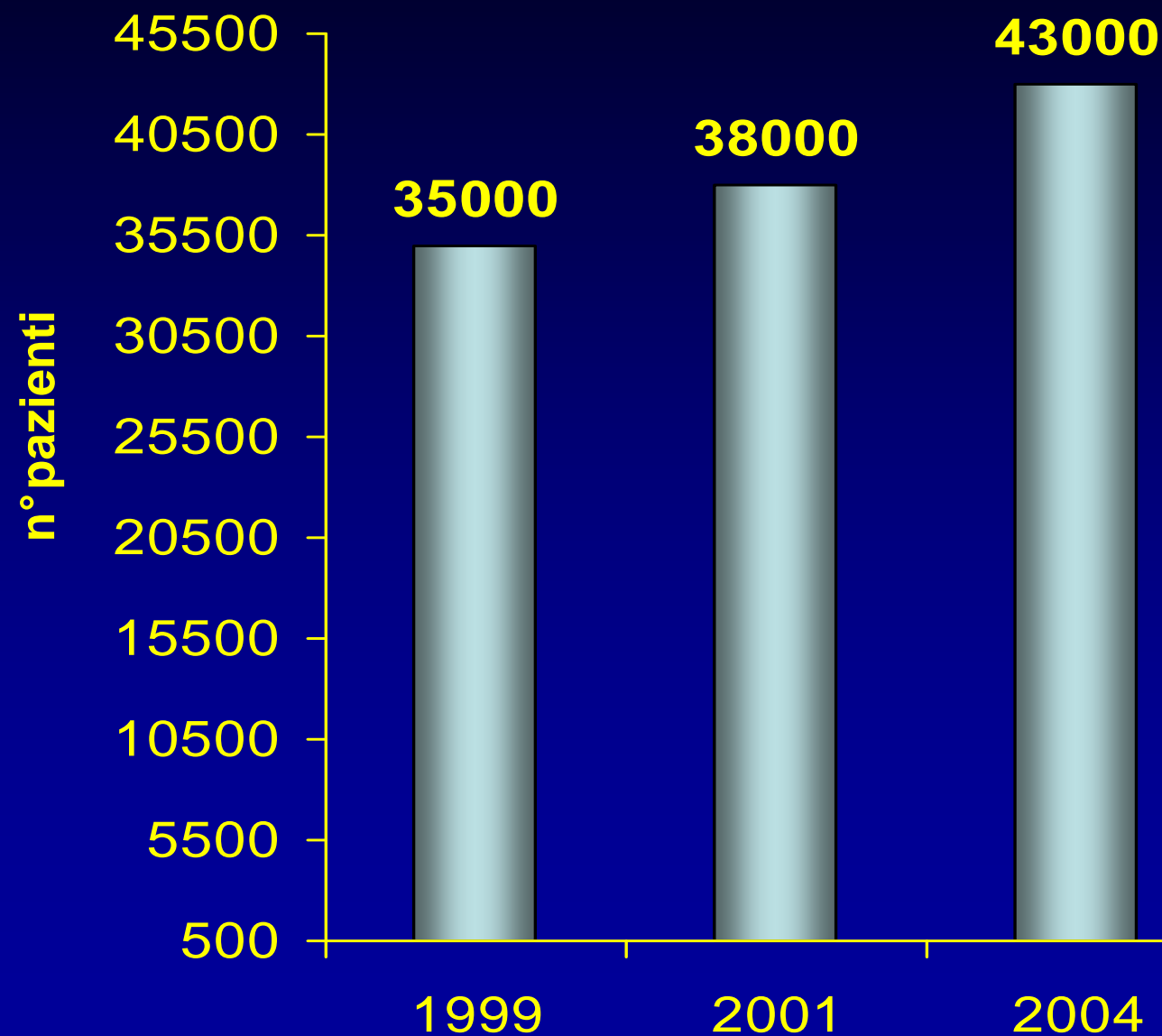
CKD Stage	% of population	
• Stage 1 (GFR > 90, Alb+)	3.3	
• Stage 2 (GFR 60 - 90, Alb+)	3.0	
• Stage 3 (GFR 30 - 60)	4.3	} 4.7%
• Stage 4 (GFR 15 - 30)	0.2	
• Stage 5 (GFR < 15)	0.2	
TOTAL	11 %	

INCIDENZA E PREVALENZA DI ESRD

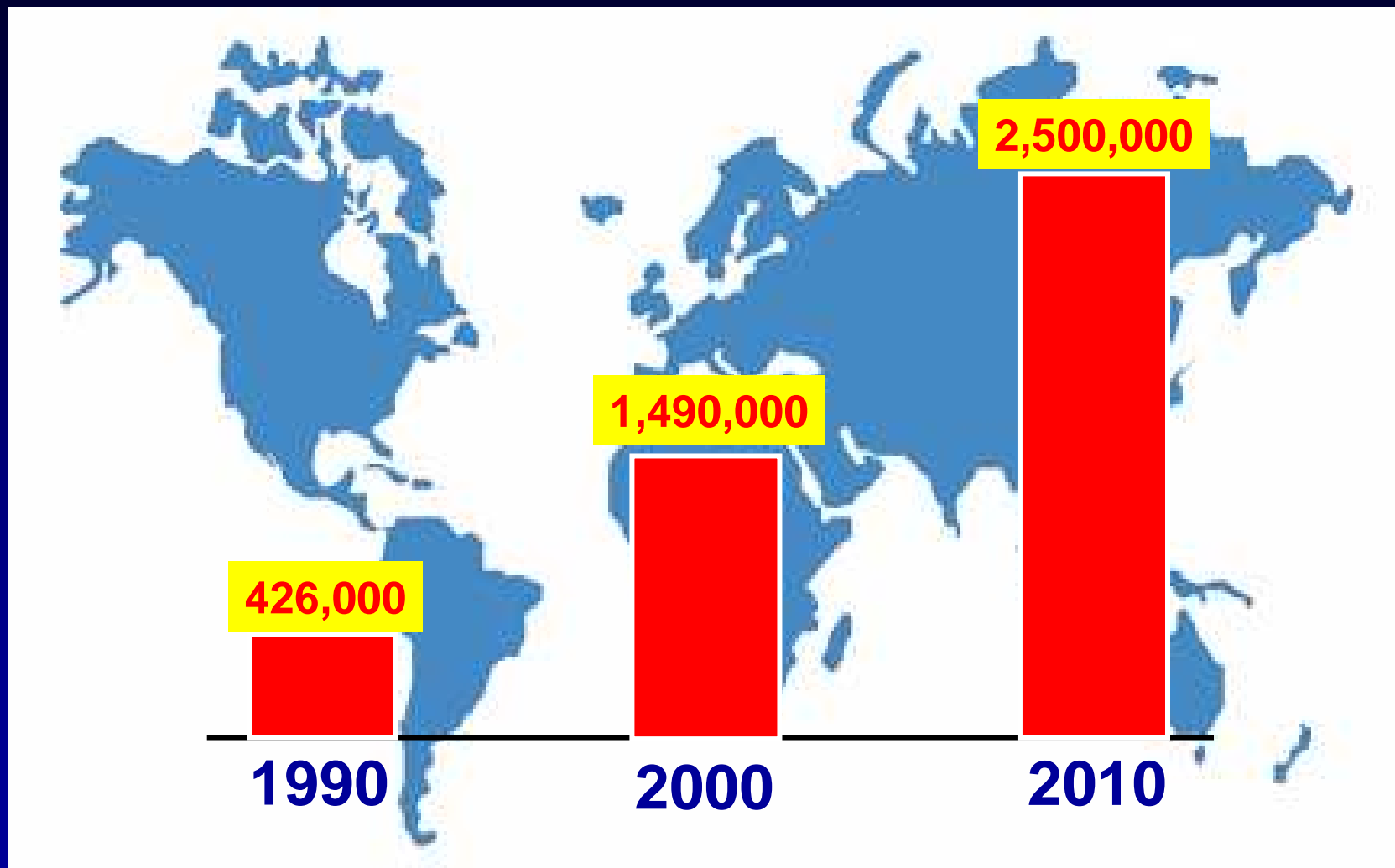
	EUROPA (1999)	USA (1999)	GIAPPONE (2000)
INCIDENZA (pmp/anno)	115	315	252
PREVALENZA (pmp)	659	1217	1624



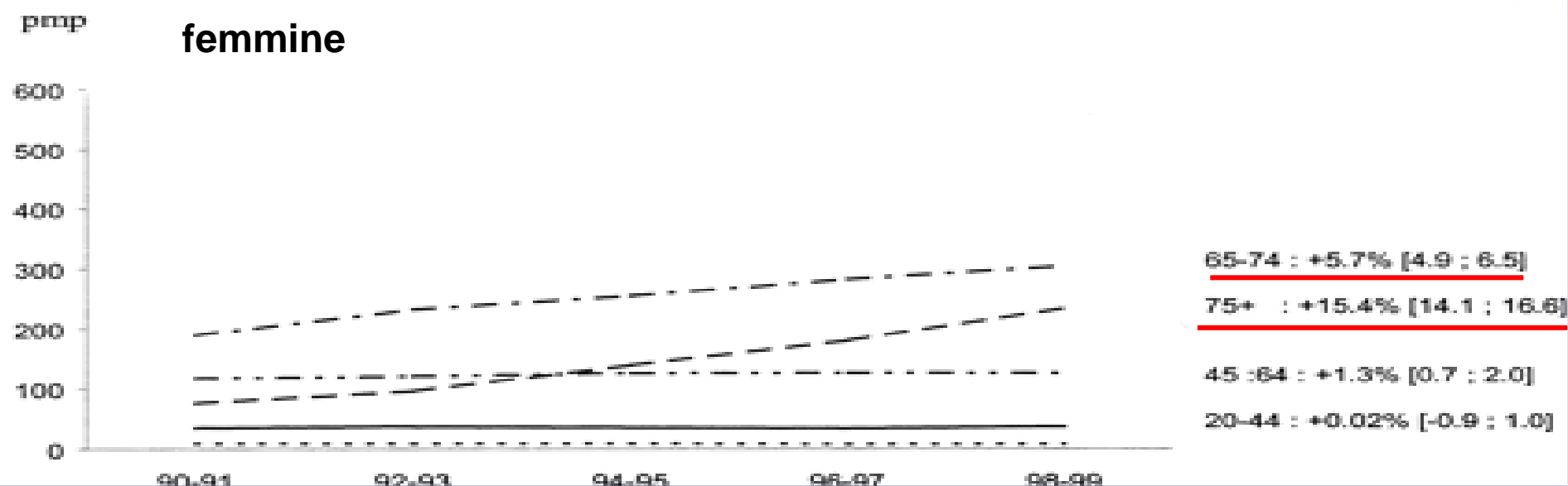
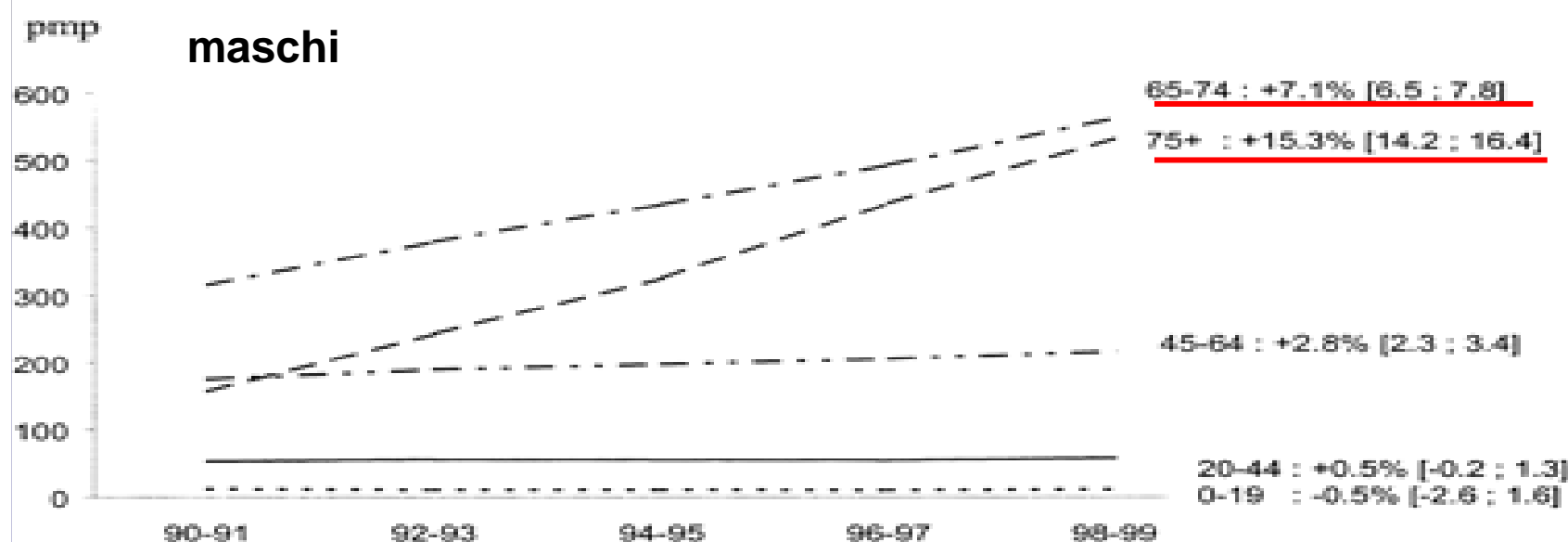
PAZIENTI IN DIALISI IN ITALIA



N° DI PAZIENTI IN DIALISI NEL MONDO



PAZIENTI INCIDENTI : EUROPA (Nuovi pazienti/dialisi/anno)



CAUSE DI ESRD (%)

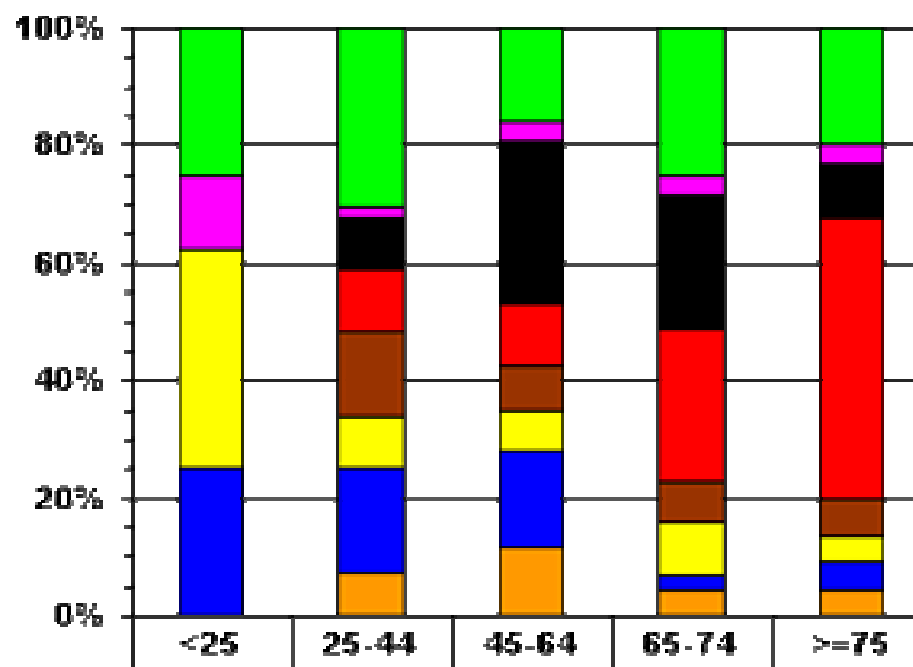
	USA
Nef. Diabetica	43
Nef. Vascolari	26
G.Nefriti	12
N.Interstiziali	2
Rene Policistico	3
Varie	10
Sconosciute	4

CAUSE DI ESRD (%)

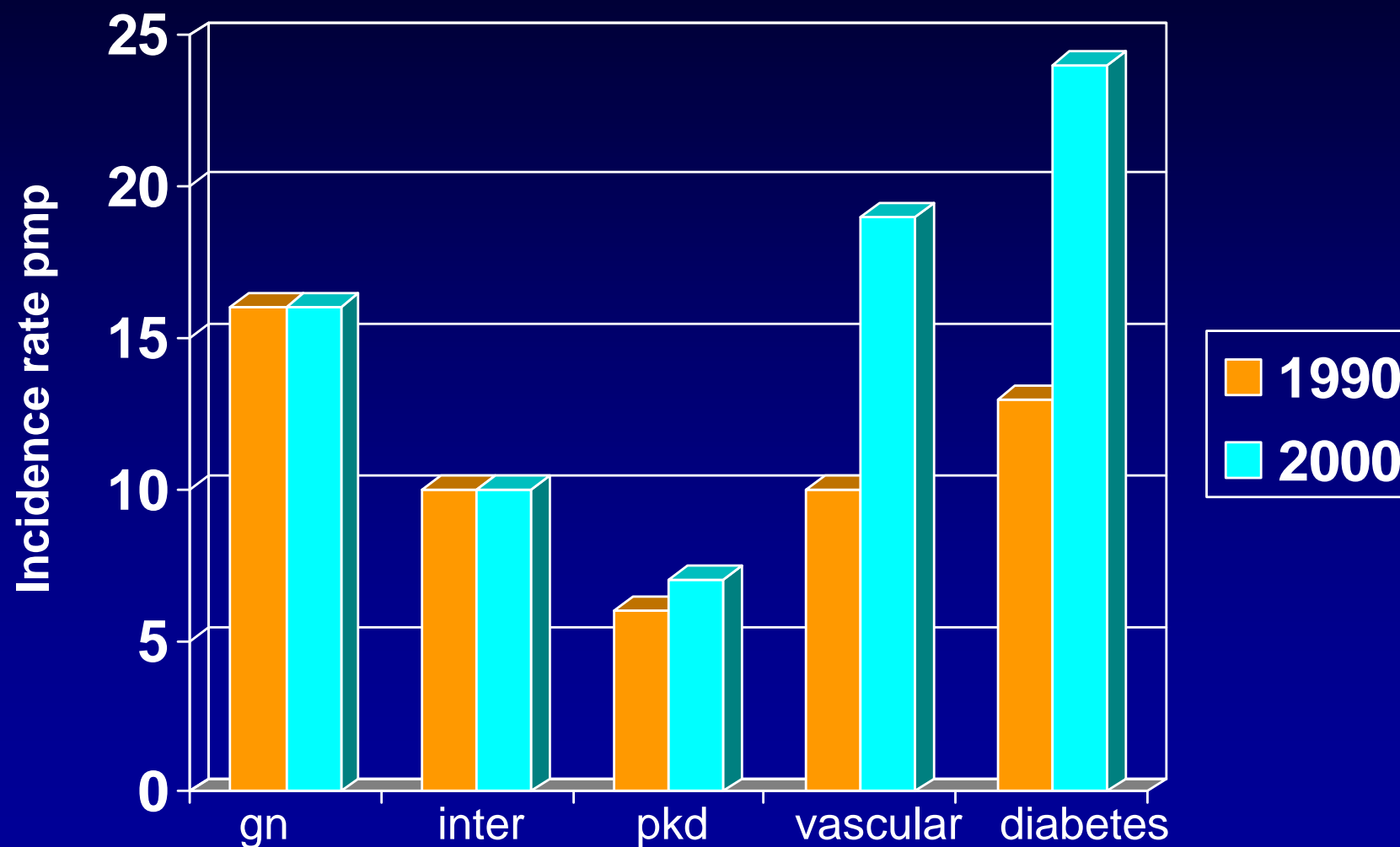
	USA	ITALIA
Nef. Diabetica	43	19
Nef. Vascolari	26	24
G.Nefriti	12	11
N.Interstiziali	2	8
Rene Policistico	3	8
Varie	10	10
Sconosciute	4	20

REGISTRO
VENETO
DIALISI E
TRAPIANTO

Figura 8
Incidenza delle nefropatie per classi di età
nel 2003



TRENDS IN THE INCIDENCE OF RENAL REPLACEMENT THERAPY FOR END-STAGE RENAL DISEASE IN EUROPE 1990-2000



EDTA Registry 2003

CAUSE DI AUMENTATE INCIDENZA E PREVALENZA DI ESRD

- Progressivo invecchiamento popolazione
- Progressivo aumento diabete tipo II
- Progressivo aumento malattie cronico-degenerative (ipertensione, aterosclerosi)
- Migliorata sopravvivenza per altre patologie (rischio competitivo)

IRC

- Meccanismi e fattori di progressione
- Fisiopatologia
- Terapia sostitutiva

N. DISMETABOLICHE



N.GLOMERULARI ↘



N.MALFORMATIVE

N.T-INTERSTIZIALI →



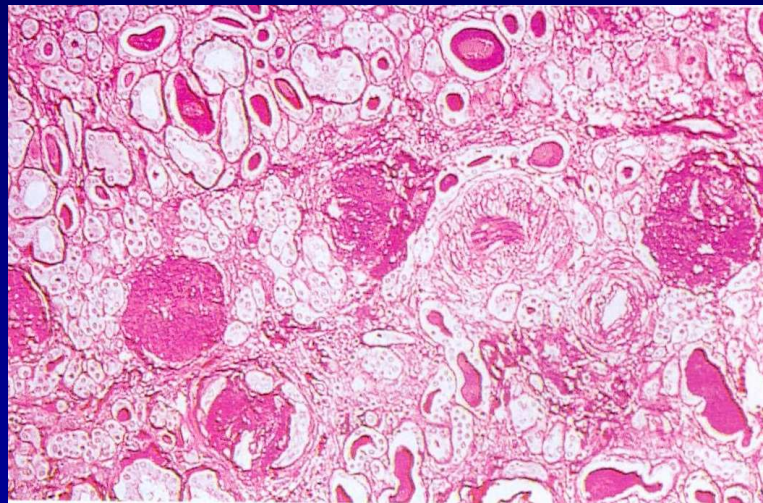
N.EREDITARIE

N.VASCOLARI ↗



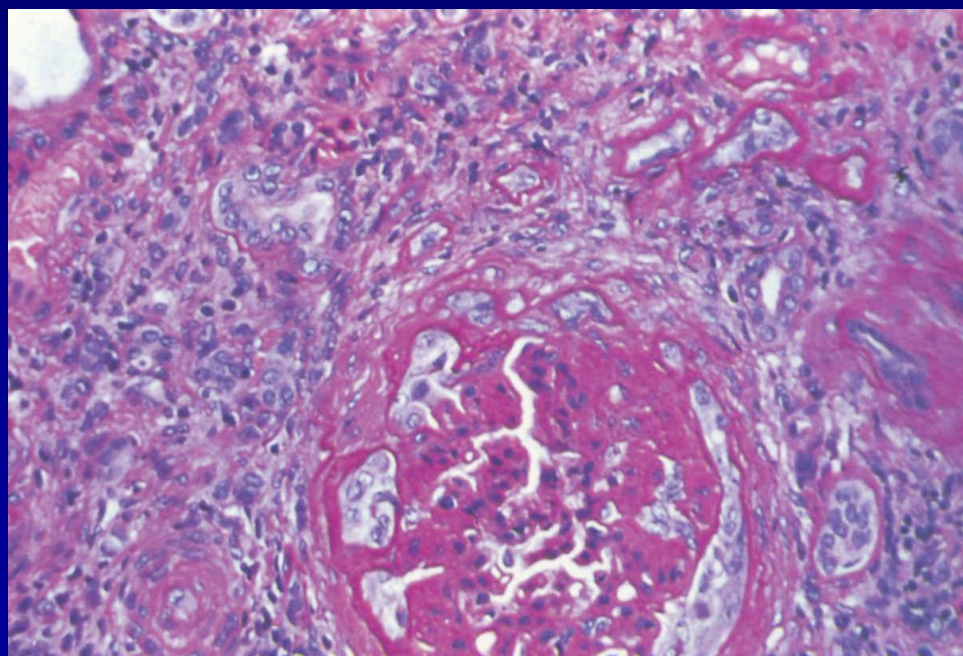
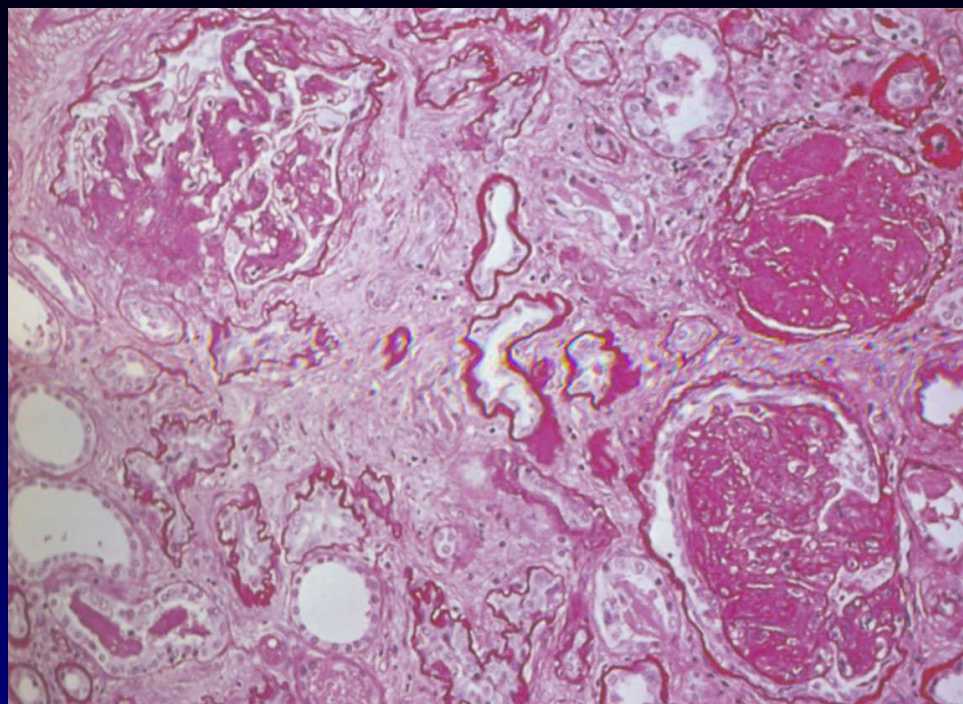
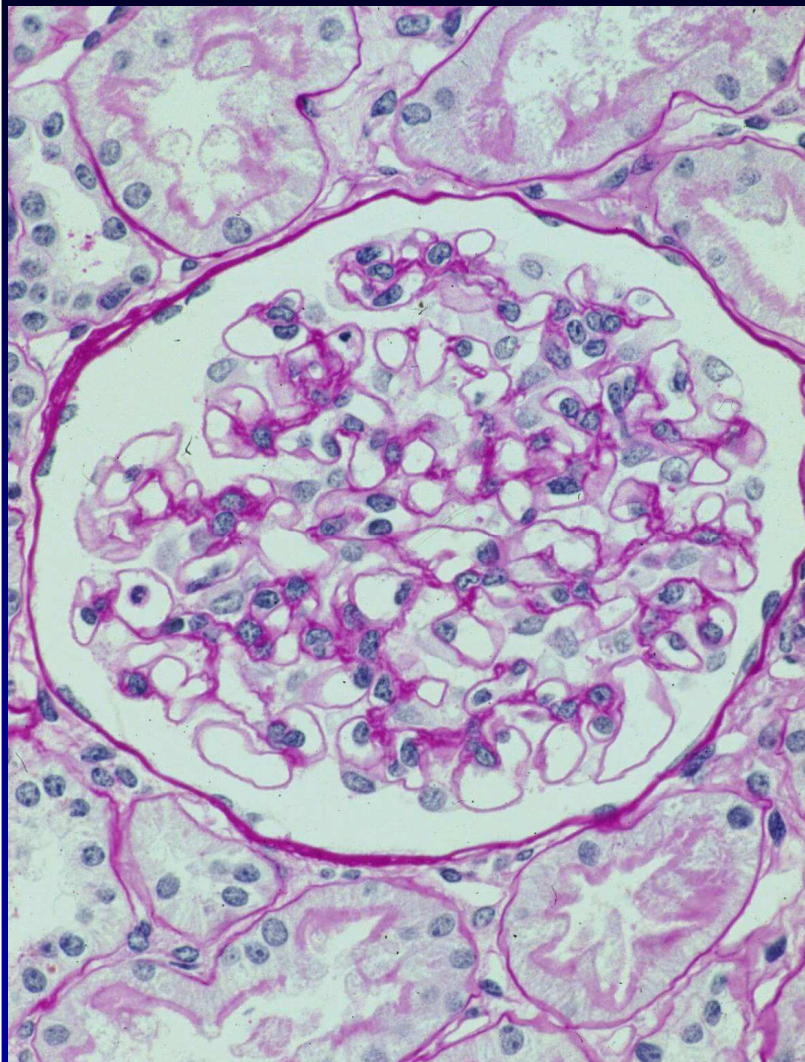
N. OSTRUTTIVE

**DANNI CRONICI
PROGRESSIVI DEL
PARENCHIMA RENALE**



I.R.C.

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

DIVERSI TIPI DI MALATTIE RENALI



COMUNE VIA DI PROGRESSIONE

- Progressiva sclerosi glomerulare
- Fibrosi interstiziale

SUBSTRATO ANATOMO-FUNZIONALE DELLA PROGRESSIONE DELLE MALATTIE RENALI

- Perdita progressiva del numero di nefroni funzionanti

SUBSTRATO ANATOMO-FUNZIONALE DELLA PROGRESSIONE DELLE MALATTIE RENALI

- Perdita progressiva del numero di nefroni funzionanti
- Aumento di Volume e del Filtrato dei nefroni residui

MECCANISMI DI PROGRESSIONE DELLE MALATTIE RENALI

“ADATTAMENTO” DEI NEFRONI RESIDUI
(teoria della iperfiltrazione)

MECCANISMI DI PROGRESSIONE DELLE MALATTIE RENALI

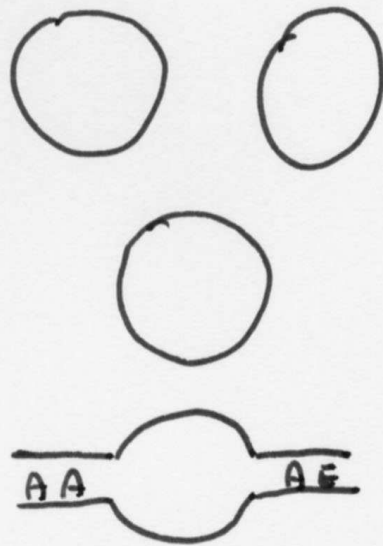
“ADATTAMENTO” DEI NEFRONI RESIDUI
(teoria della iperfiltrazione)



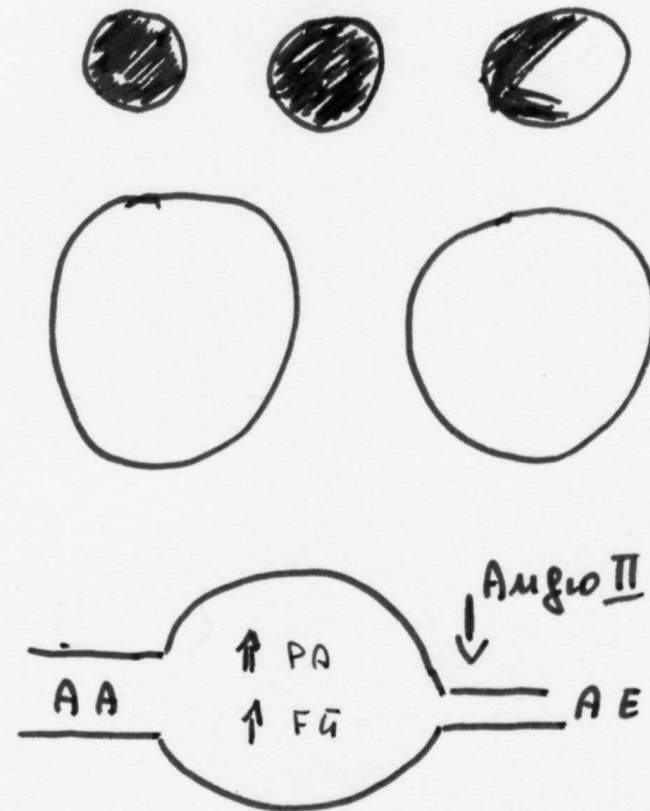
NEI GLOMERULI RESIDUI:

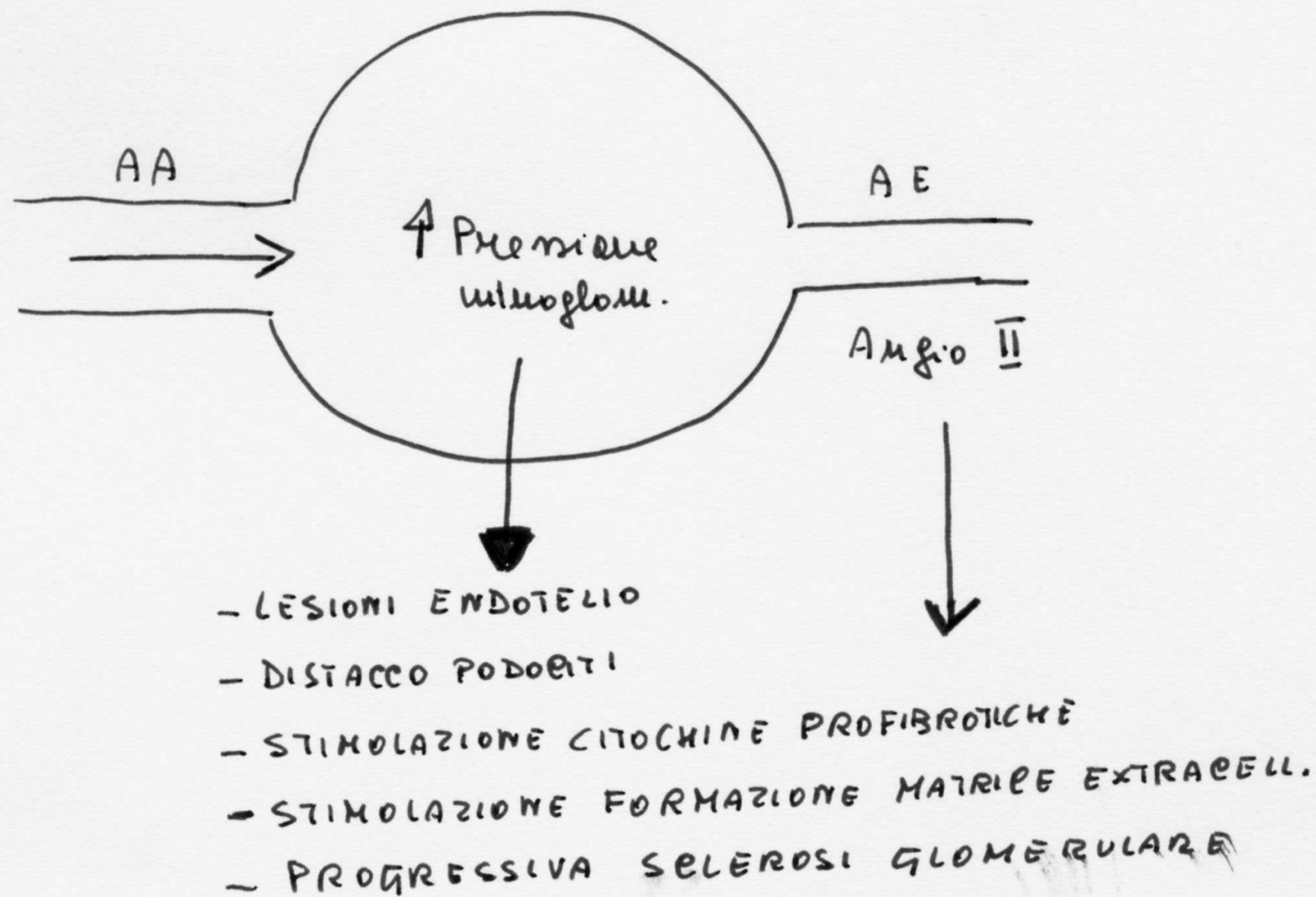
- Aumenta il volume
- Aumenta la pressione
- Aumenta il filtrato

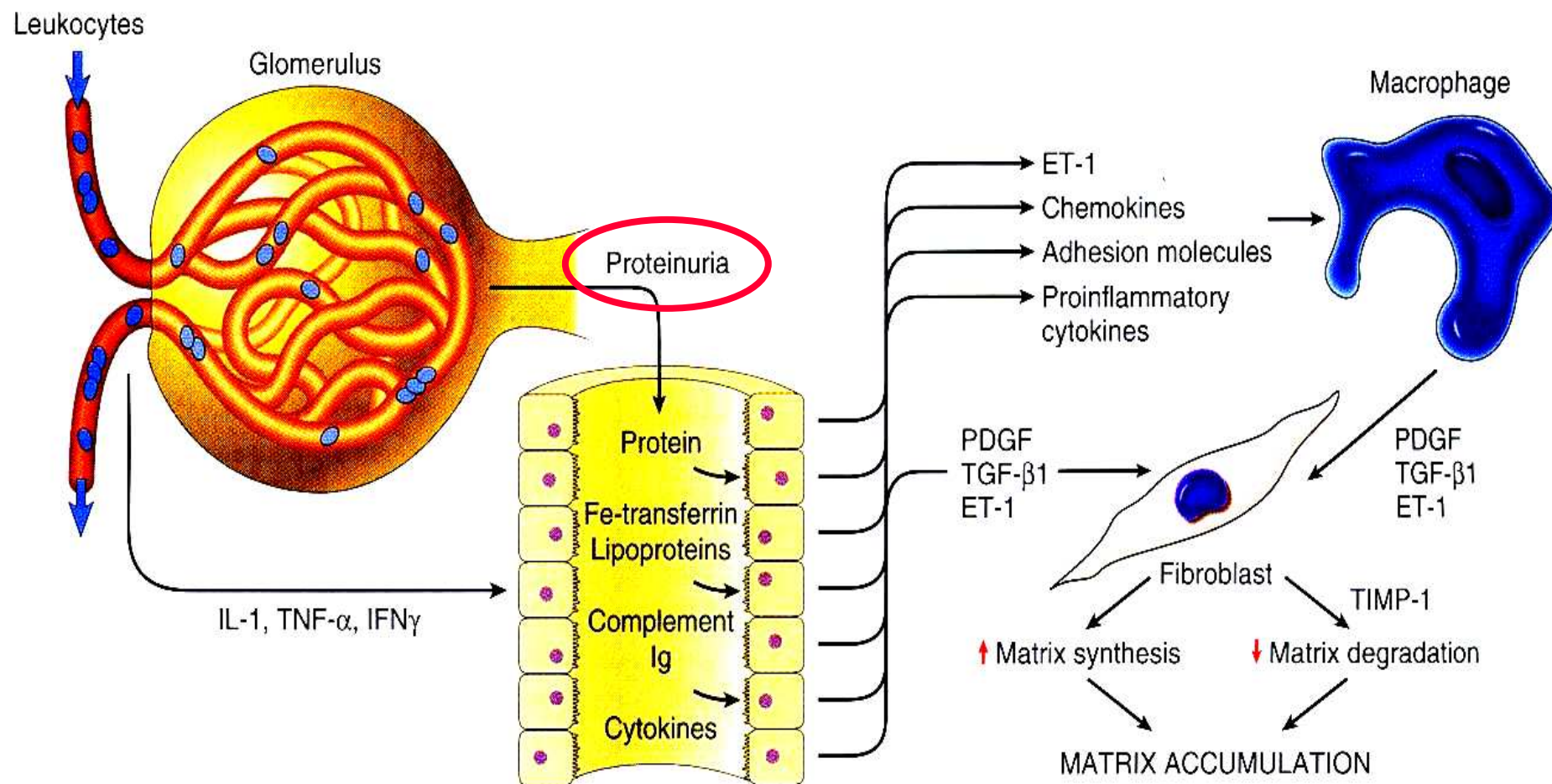
NORMALE

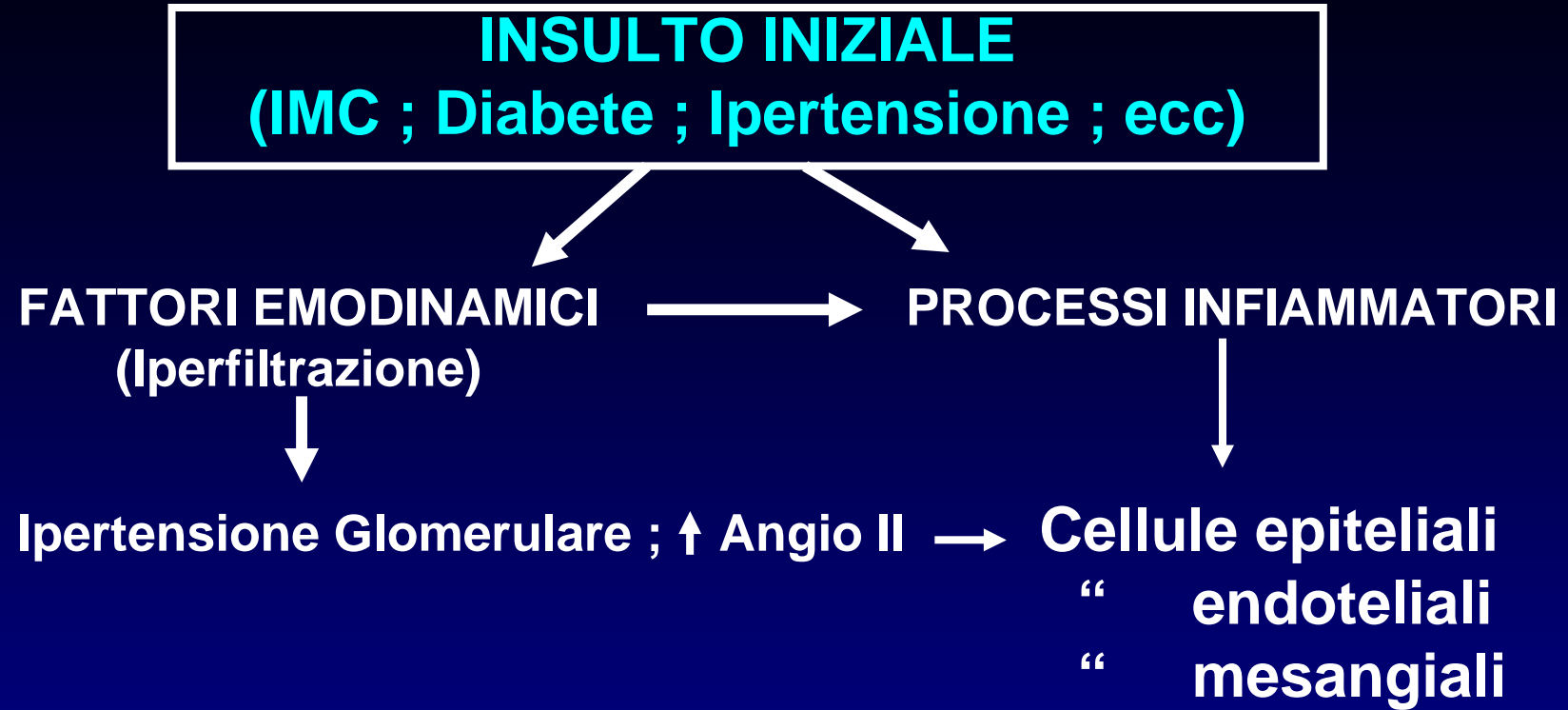


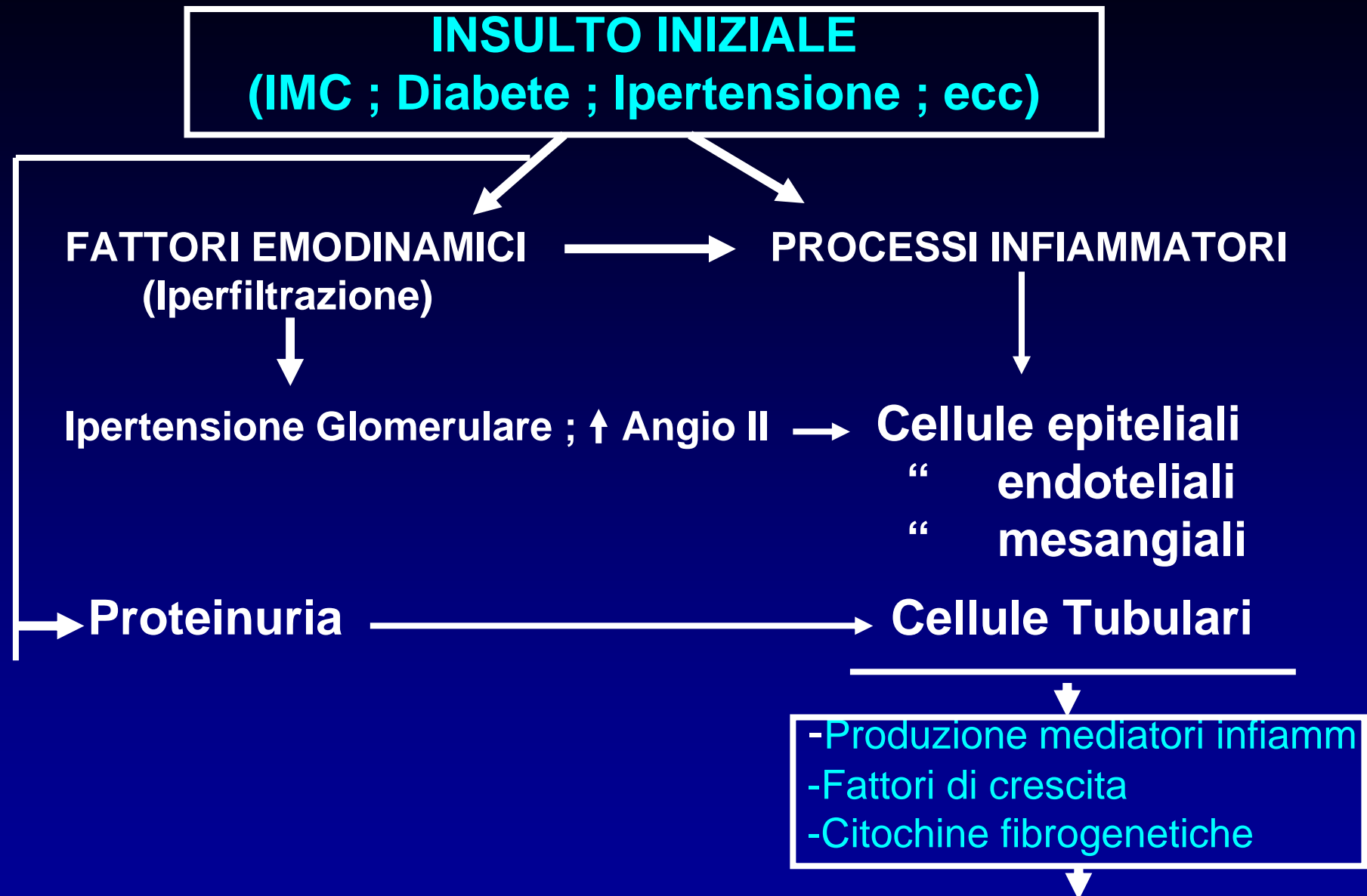
DANNO CRONICO

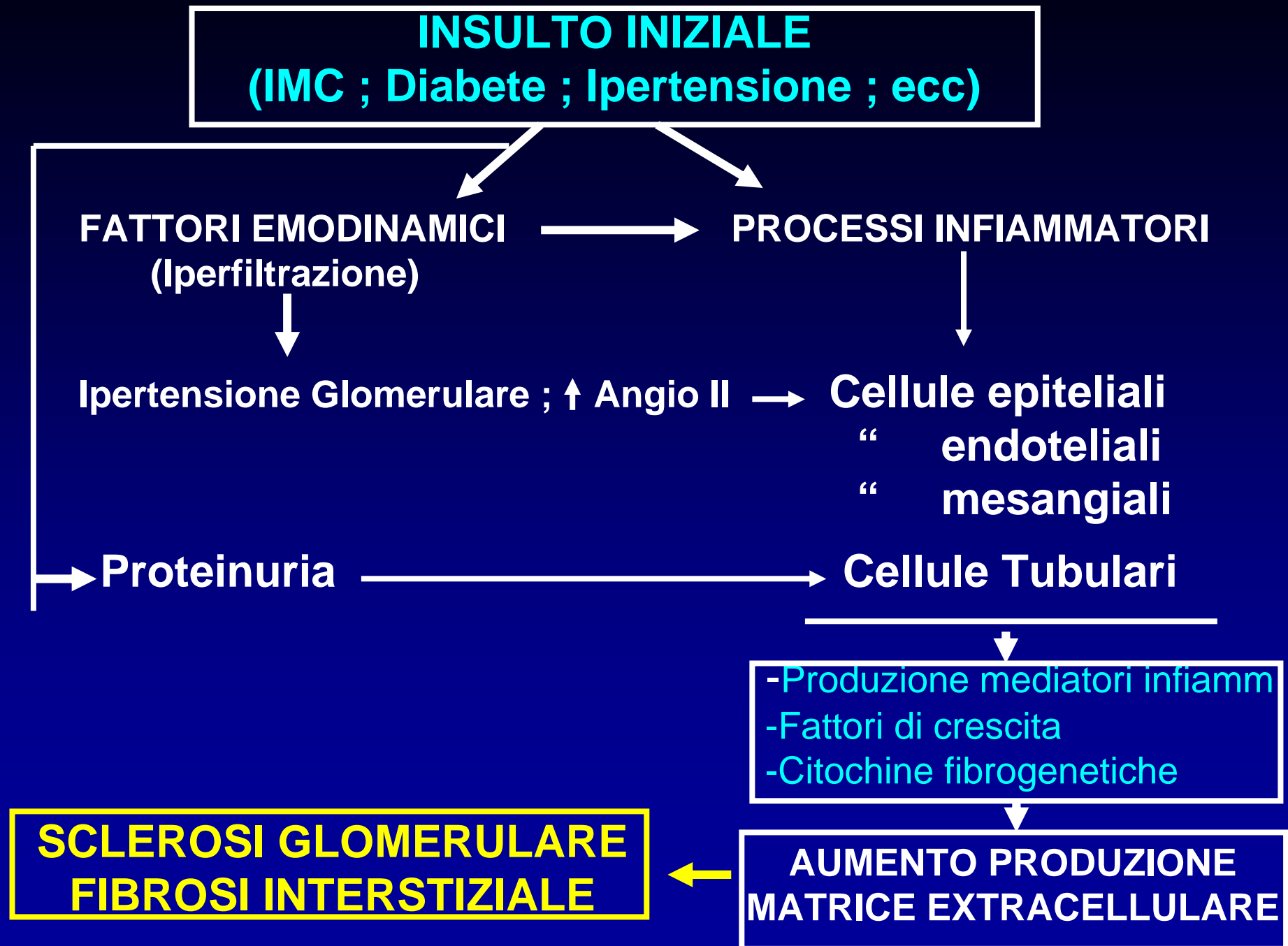


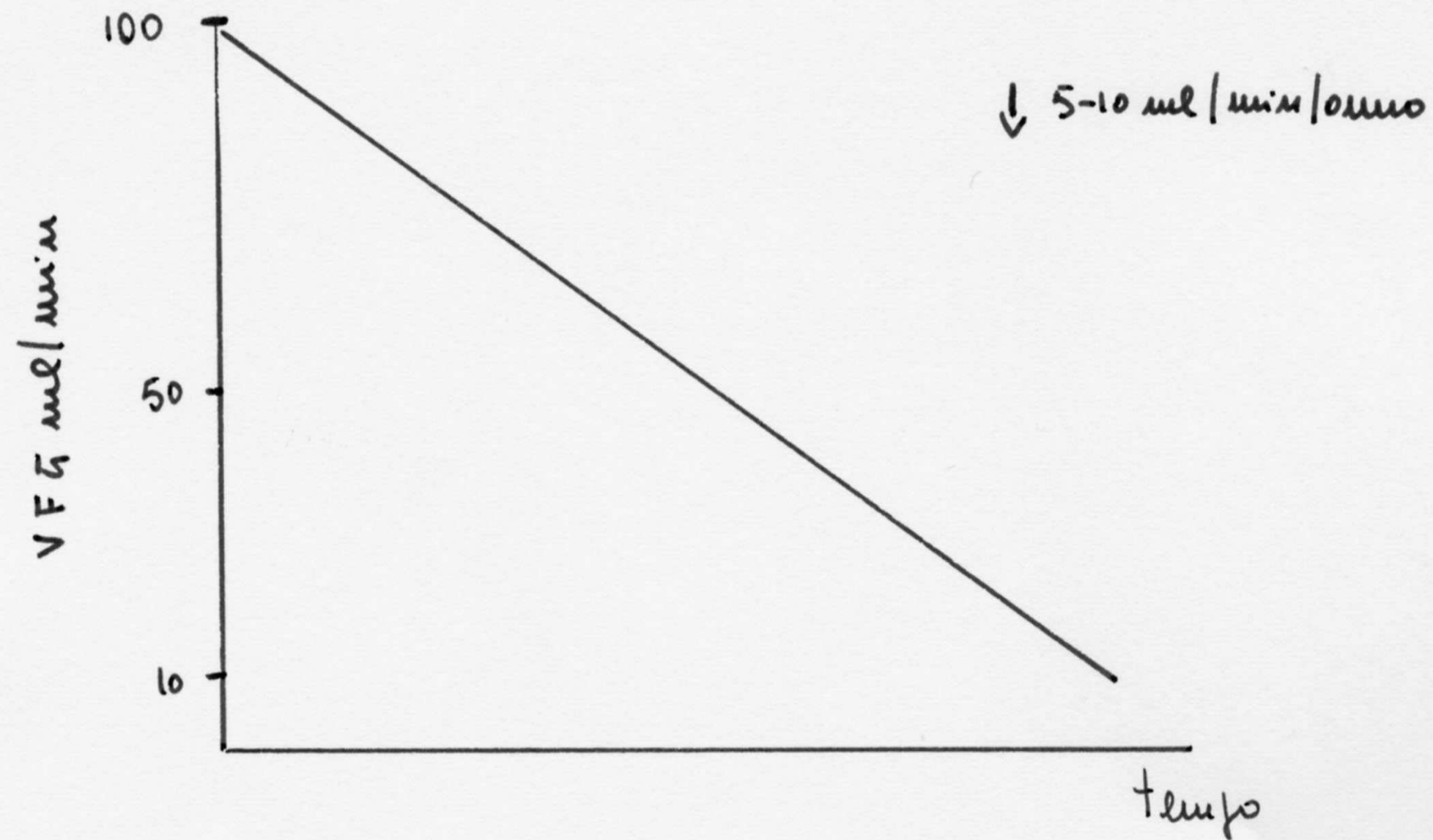




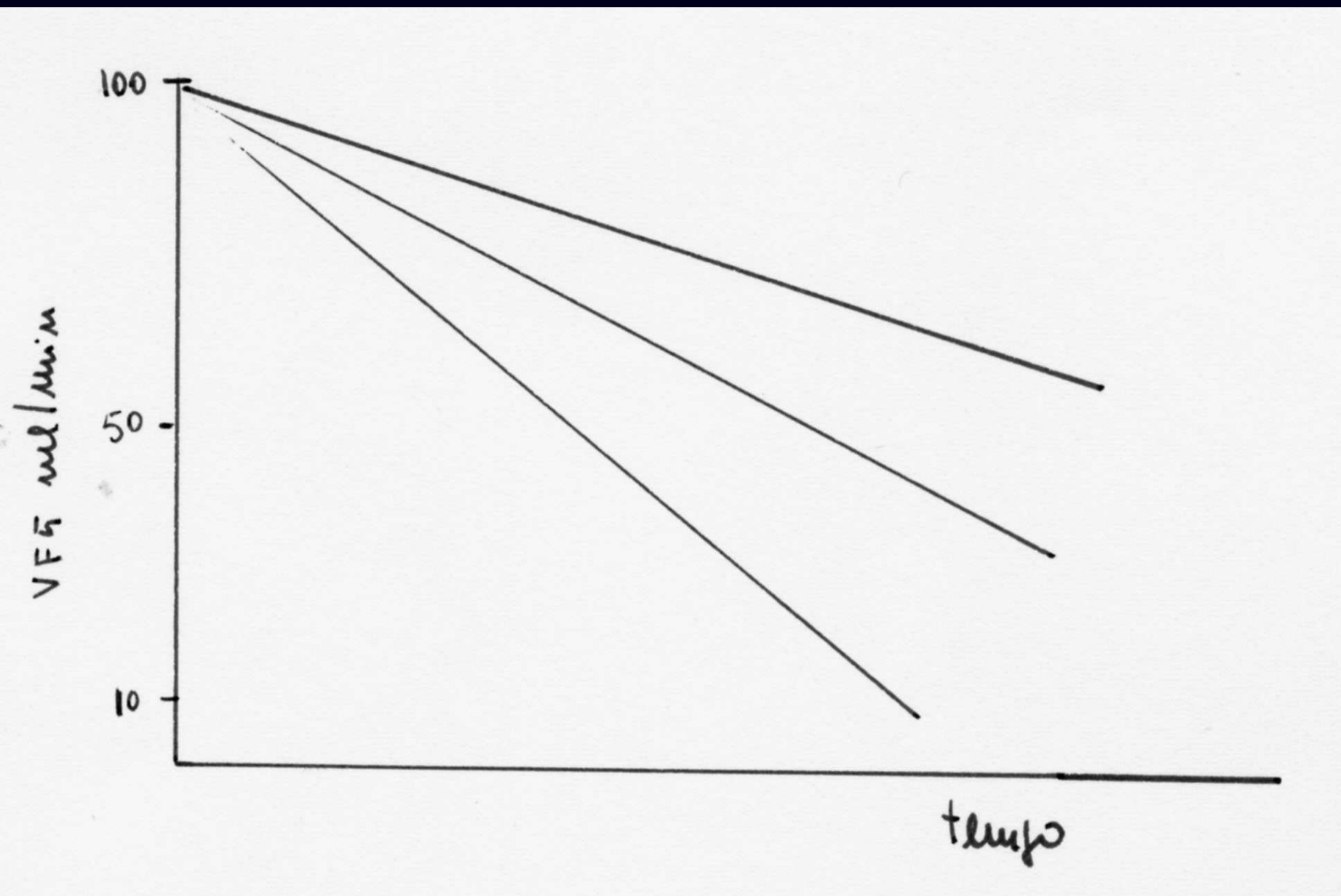








NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

NON TUTTE LE NEFROPATIE EVOLVONO
ALLO STESSO MODO

FATTORI CHE INFLUENZANO PROGRESSIONE

1. Tipo nefropatia
2. Ipertensione
3. Proteinuria

TIPO DI NEFROPATIA E PROGRESSIONE IRC

Velocità di progressione

- Nefropatia diabetica + + +
- Glomerulonefriti + +
- Rene policistico + +
- Nefroangiosclerosi +
- Nefriti interstiziali croniche +

FATTORI DI PROGRESSIONE: IPERTENSIONE

Nelle nefropatie croniche i glomeruli sono particolarmente suscettibili alla ipertensione perché le **arteriole preglomerulari sono dilatate e la autoregolazione è persa.**

Pertanto elevati valori di pressione arteriosa sistemica si traducono in **elevati livelli di pressione intraglomerulare** con conseguente danno glomerulare.

IPERTENSIONE ARTERIOSA COME CONSEGUENZA DI UNA MALATTIA RENALE (IPERTENSIONE NEFROPARENCHIMALE)

Può essere riscontrata anche in pazienti con funzione renale ancora conservata;

- La sua frequenza aumenta progressivamente con la perdita della funzione renale interessando il 90% di pazienti che giungono alla fase terminale (ERSD).

IPERTENSIONE ARTERIOSA COME CONSEGUENZA DI UNA MALATTIA RENALE (IPERTENSIONE NEFROPARENCHIMALE)

Può essere riscontrata anche in pazienti con funzione renale ancora conservata;

- La sua frequenza aumenta progressivamente con la perdita della funzione renale interessando il 90% di pazienti che giungono alla fase terminale (ERSD).

Patogenesi

- Espansione del volume del LEC per ritenzione idrosalina
- Aumento delle resistenze vascolari periferiche per vasocostrizione

IPERTENSIONE ARTERIOSA COME CONSEGUENZA DI UNA MALATTIA RENALE (IPERTENSIONE NEFROPARENCHIMALE)

Può essere riscontrata anche in pazienti con funzione renale ancora conservata;

- La sua frequenza aumenta progressivamente con la perdita della funzione renale interessando il 90% di pazienti che giungono alla fase terminale (ERSD).

Patogenesi

- Espansione del volume del LEC per ritenzione idrosalina
- Aumento delle resistenze vascolari periferiche per vasocostrizione (**iperattività SRAA; iperattività sistema nervoso simpatico; inibizione sintesi NO; aumentata attività endotelina**)

FATTORI DI PROGRESSIONE DELLE NEFROPATIE

Nefropatia di base

Presenza e quantità proteinuria

Ipertensione

Diabete - controllo glicemico

Fumo

Dieta

Dislipidemia

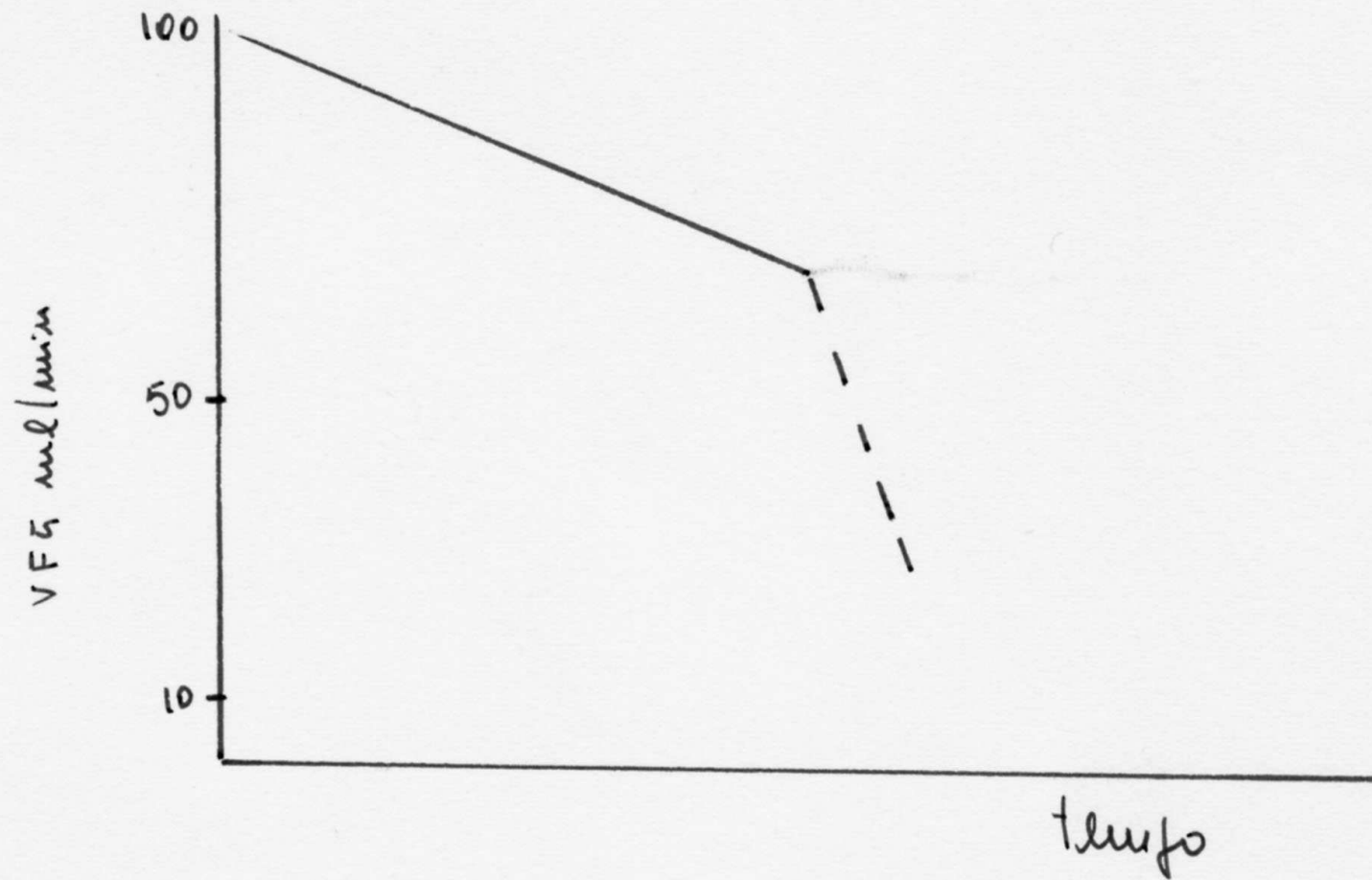
Eventi intercorrenti

Farmaci nefrotossici (Antibiotici - FANS)

PROTEINE ANIMALI NELLA DIETA E PROGRESSIONE DELLE MALATTIE RENALI

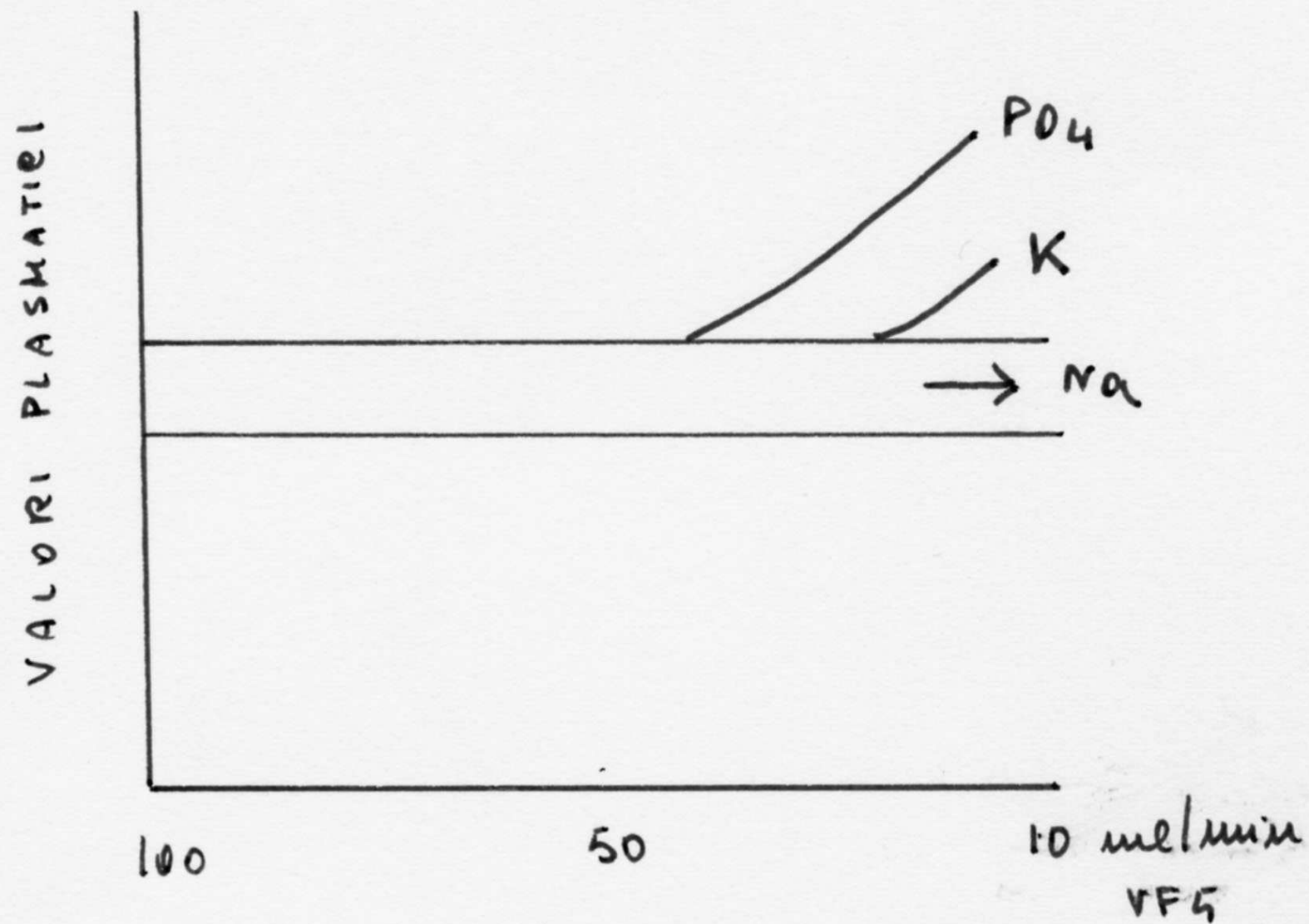
- **Un elevato apporto di proteine animali con la dieta può aggravare la progressione delle malattie renali per:**
- Ulteriore **aumento della iperfiltrazione glomerulare** :alcuni aminoacidi e altre sostanze vasoattive prodotte come risposta alla introduzione di proteine animali sono vasodilatori per a. afferente
- Peggioramento della **acidosi metabolica**
- Aumento della **fosforemia**
- Accumulo di prodotti del metabolismo di aminoacidi che sono potenziali **tossine uremiche** (fenoli, medie molecole ecc.)

ACUTE OR CHRONIC RENAL FAILURE



ACUTE ON CHRONIC RENAL FAILURE

- Disidratazione
- Farmaci nefrotossici
- Scompenso cardiaco
- Ipotensione
- Grave ipertensione
- Sepsi
- Ostruzione vie urinarie



BILANCIO DI SODIO E POTASSIO MANTENUTI FINO A LIVELLI AVANZATI DI INSUFF. RENALE

1. PER IPERFILTRAZIONE NEI NEFRONI
RESIDUI (aumento carico osmotico →
aumento flusso di sodio e acqua nel lume
tubulare → poliuria)
2. PER AUMENTATE SECREZIONE
TUBULARE ED ELIMINAZIONE FECALE
(K)

TOSSINE UREMICHE

TUTTI I COMPOSTI CHE SI
ACCUMULANO E CAUSANO
ANORMALITA' METABOLICHE E
CLINICHE NEI PAZIENTI CON
MALATTIE RENALI.

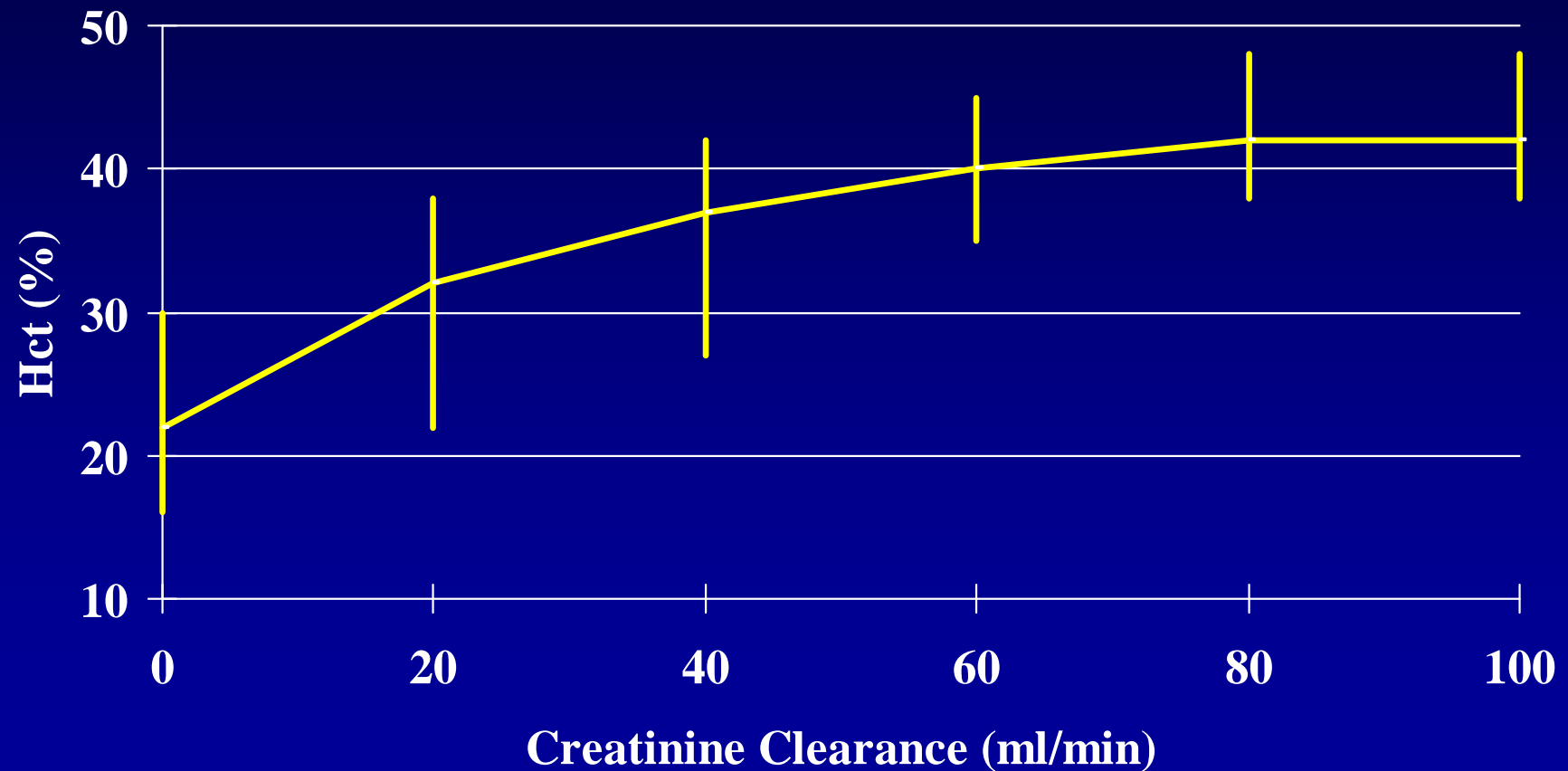
TOSSINE UREMICHE

- IONI IDROGENO
- FOSFATI
- UREA
- CIANATI
- ACIDO OSSALICO
- PTH
- SOLFATI
- CREATININA
- METILGUANIDINA
- ECC.
- AMINOACIDI
- OMOCISTEINA
- ADMA
- FENOLI
- INDOLI
- AMINE
- AC. URICO
- RCO_s
- MIOINOSITOLO
- MEDIE MOLECOLE
- AGE_s
- ORMONI

ORIGINE TOSSINE UREMICHE

- Prodotti del catabolismo delle proteine (dieta ed endogene)
- Prodotti metabolismo batterico intestinale
- Modificazione non enzimatica delle proteine
- Alterazione meccanismi ossidativi

Relationship between renal function and hematocrit



CAUSE DI ANEMIA NELLA I.R.C.

1. Ridotta produzione eritropoietina da parte del rene
2. Azione sul midollo osseo di alcune tossine uremiche
3. Ridotta vita media de GR in circolo (tossine uremiche, alterazione dei sistemi ossidativi ?)

ACIDOSI METABOLICA NELLA IRC

- La produzione endogena di idrogenioni è di 50-100 mEq/die e deriva principalmente dal catabolismo delle proteine
- Gli ioni H^+ vengono eliminati dal rene sotto forma di fosfati o per mezzo della formazione di NH_4
- Inoltre il rene contribuisce al mantenimento dell'Equilibrio A-B mediante il riassorbimento dei bicarbonati a livello del tubulo prossimale

ACIDOSI METABOLICA NELLA IRC

- Quando il VFG si riduce sotto i 50 ml/min si ha una ridotta eliminazione di ioni H^+ ed un ridotto riassorbimento di bicarbonati



ACIDOSI METABOLICA

Toxic Sequelae of Metabolic Acidosis

ORGAN	MECHANISM	SEQUELAE
Muscle	Proteolysis ↑BCAA oxidation ↑Cortisol	Loss of lean body mass
Bone	Inhibition of osteoblasts Stimulation of osteoclasts	Dissolution of bony matrix Physicochemical dissolution of bone mineral
Hormonal	↑PTH level ↓Vitamin D ₃ ↑Cortisol ↓Thyroxine ↓Growth hormone ↓IGF-1 receptor Insulin resistance	Osteopenia Osteomalacia Activation of catabolism Hypometabolism Stunted growth Stunted growth Activation of catabolism

BCAA, branched-chain amino acid;

PTH, parathyroid hormone;

IGF-1, insulin-like growth factor-1.

I.R.C.

ALTERAZIONI METABOLISMO GLUCIDICO

“

“

LIPIDICO

“

“

PROTEICO

“

MECCANISMI OSSIDATIVI

“

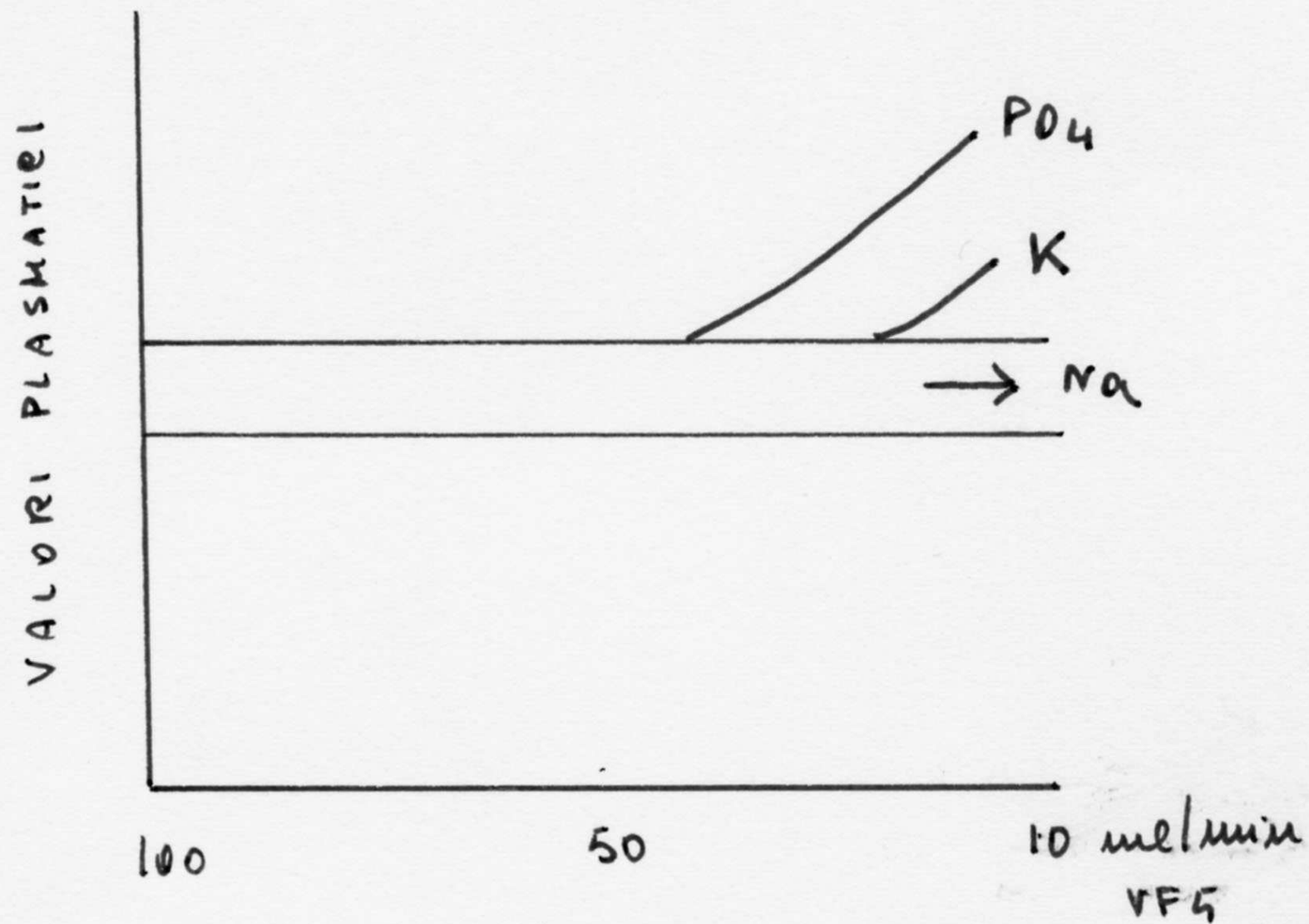
METABOLISMO Ca/PO_4

ALTERAZIONI METABOLISMO GLUCIDICO

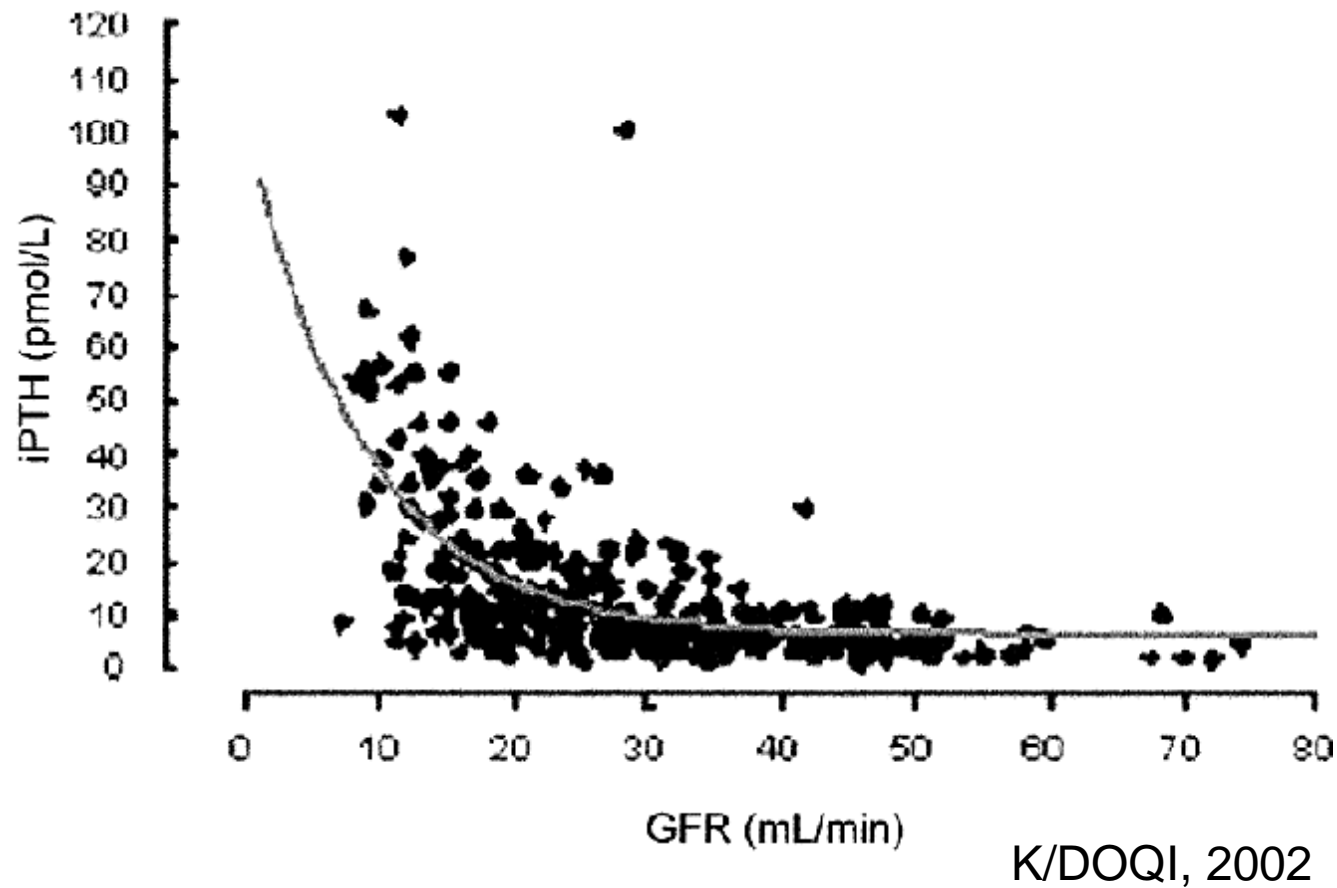
- Iperinsulinemia, iperglucagonemia (non catabolizzati a livello renale)
- Resistenza periferica all'insulina (per le tossine uremiche)

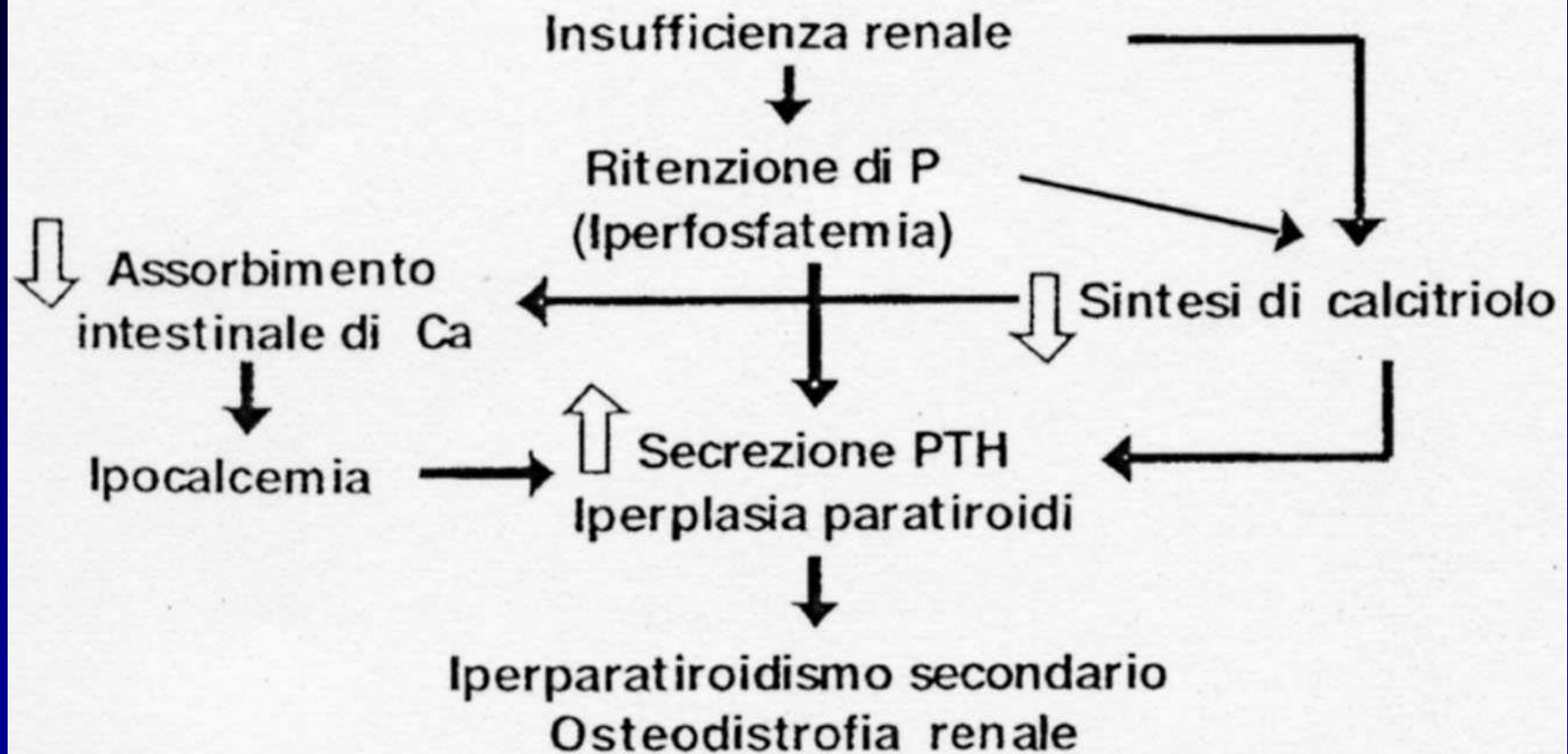
ALTERAZIONI METABOLISMO CALCIO/FOSFORO NELLA IRC

- IPOCALCEMIA
- IPERFOSFOREMIA
- RIDOTTA SINTESI 1,25 - diidrossicolecalciferolo
- AUMENTO DEI VALORI DI PTH



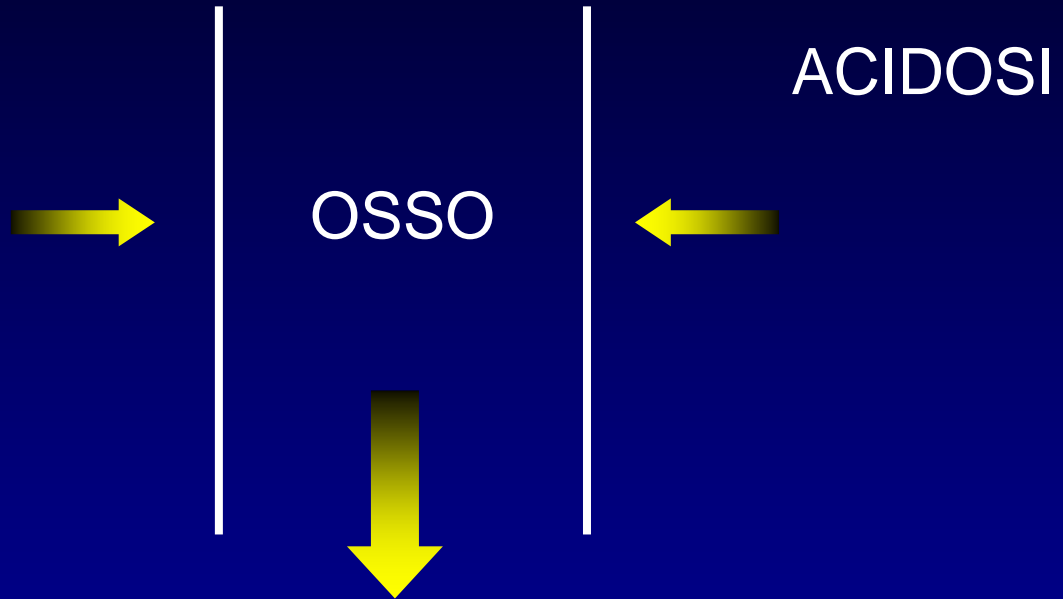
Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease





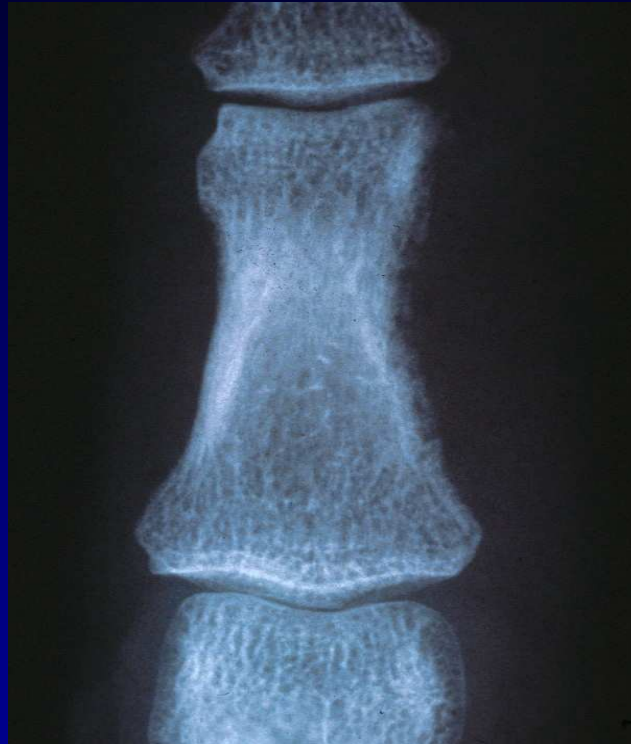
ALTERAZIONI OSSEE NELLA IRC

- Ridotta sintesi di Vit. D
- Ipocalcemia
- Iperfosforemia
- ↑ PTH



- OSTEITE FIBROSA (aumentato riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti)
- OSTEOMALACIA (tessuto osteoide non calcificato)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



Figura 8.21
Stesso caso (fig. 8.19). A distanza di due anni le dimensioni del tumore bruno sono circa raddoppiate.

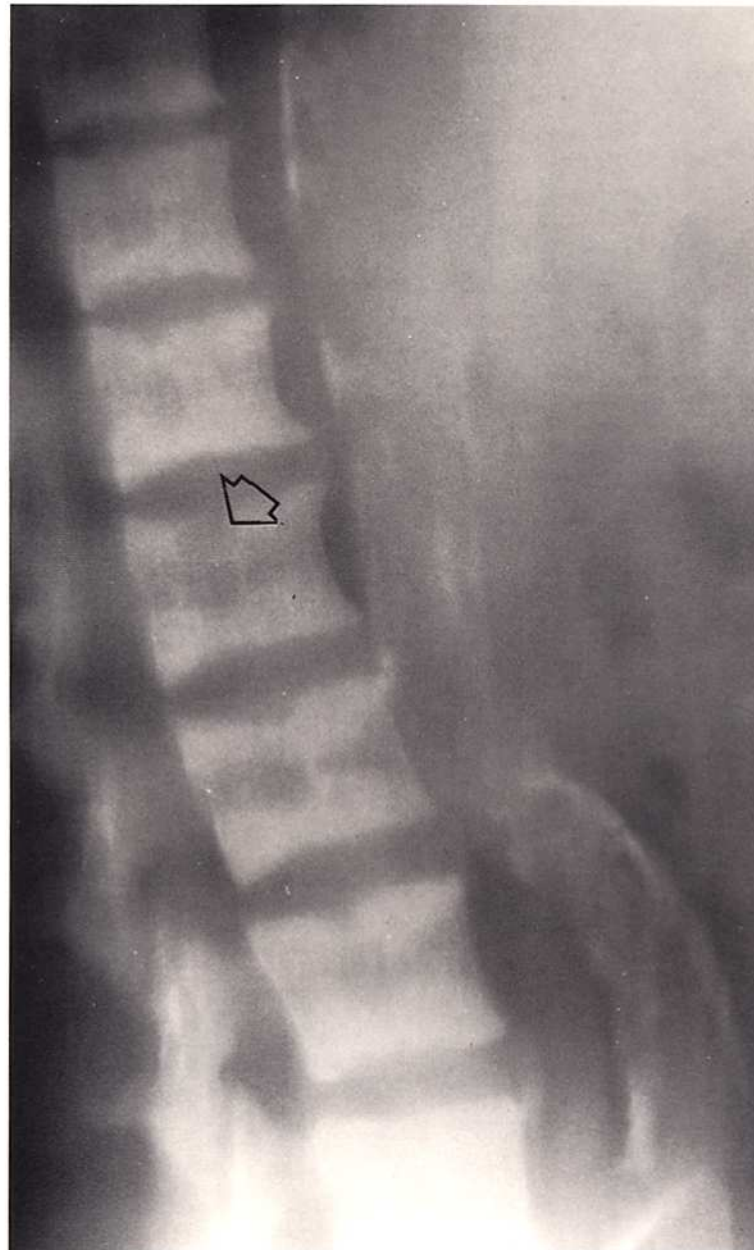
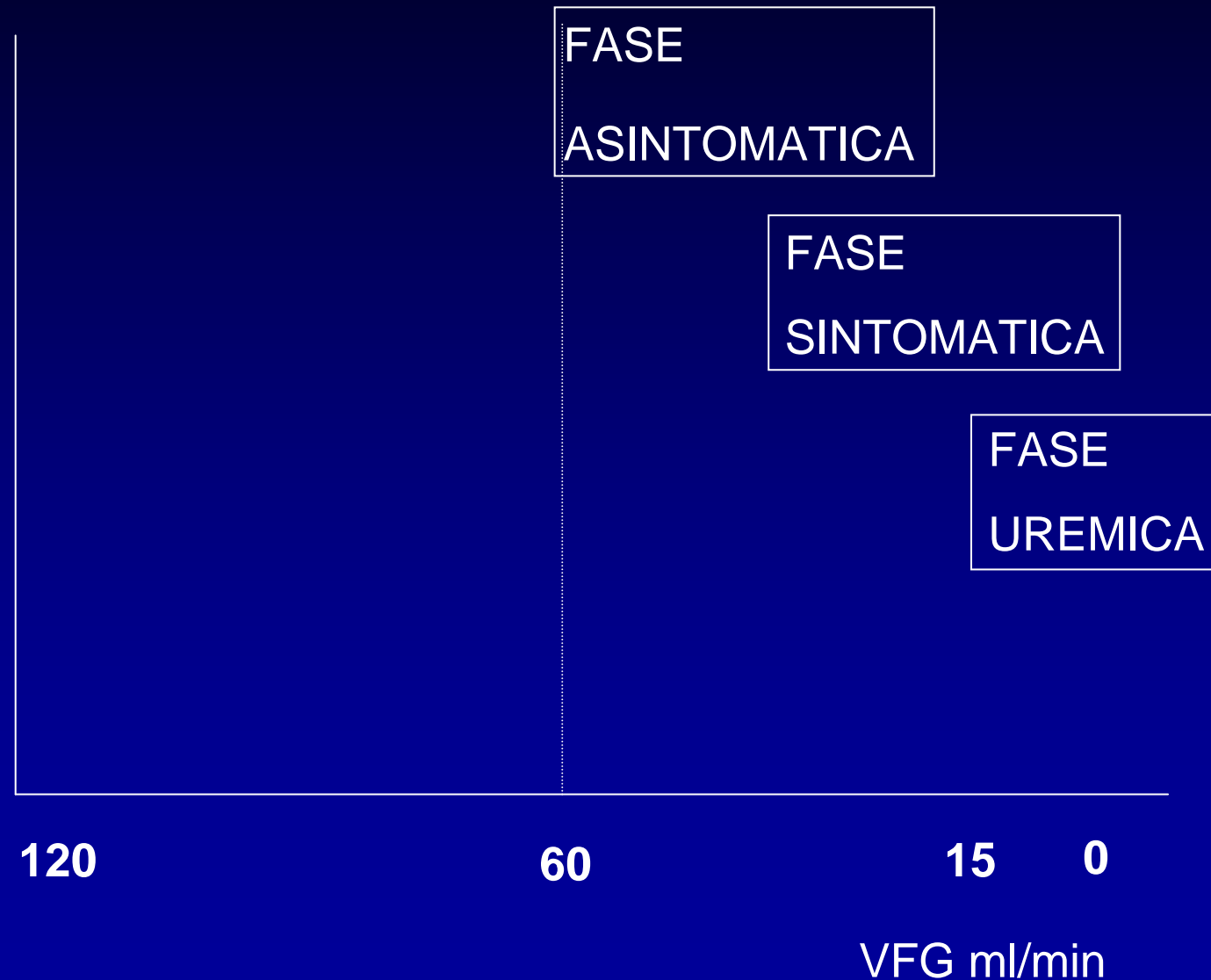


Figura 8.28
Aspetto tipico a *maglietta da rugby* dei corpi vertebrali con presenza anche di ernie intraspongiose tipo Schmorl (→). Calcificazioni dell'aorta addominale.

- RITENZIONE CATABOLITI AZOTATI
- TOSSINE UREMICHE
- RITENZIONE ACQUA E SALE
- IPOCALCEMIA
- IPERFOSFOREMIA
- CARENZA ORMONALE
(Eritropoietina, Vit.D)
- ACIDOSI
- IPERPARATIROIDISMO

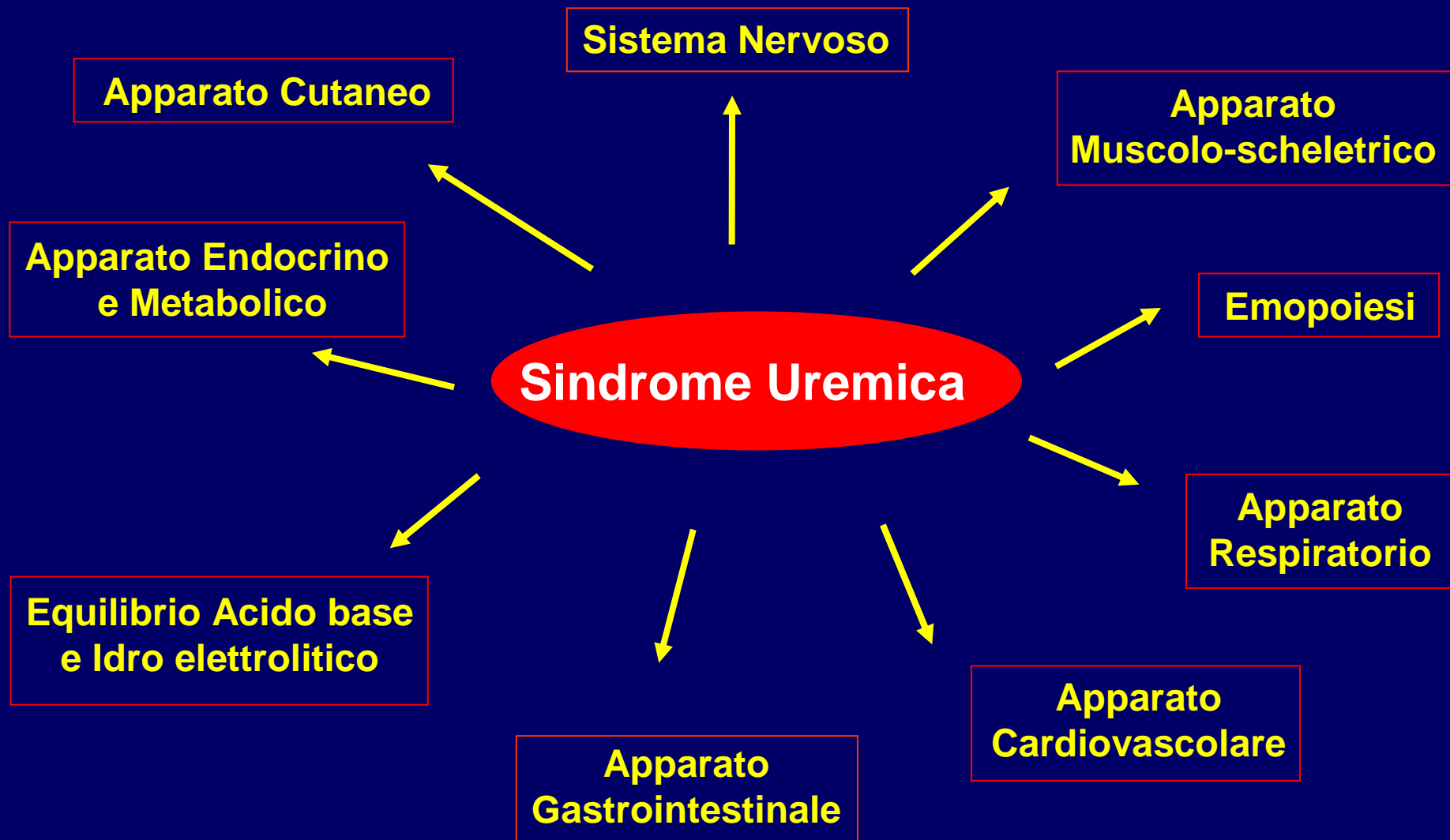
QUADRO CLINICO
UMORALE
DELLA IRC

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA



Insufficienza Renale Cronica (IRC)

C. Segni e Sintomi uremici



MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA I.R.C.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Ipertensione

Cardiomiopatia (◀ anemia, ipertensione, iperPTH, tossine uremiche)

Pericardite

Calcificazioni vascolari

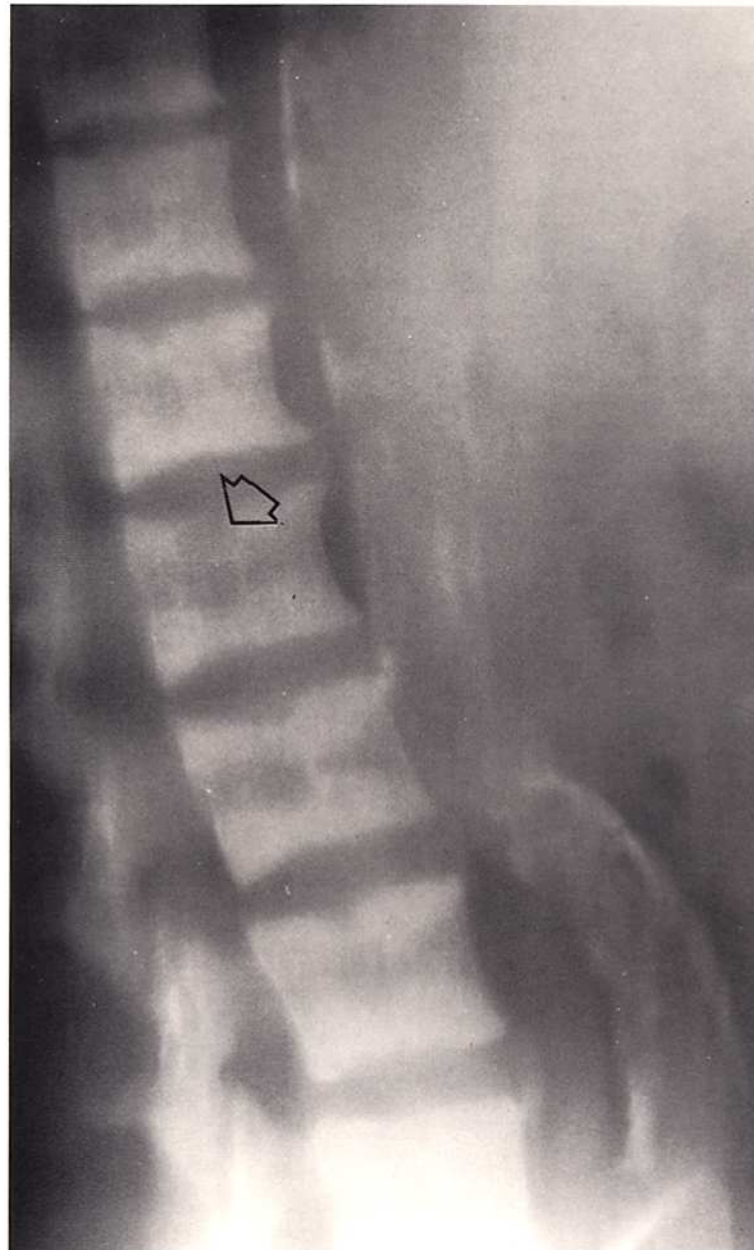


Figura 8.28
Aspetto tipico a *maglietta da rugby* dei corpi vertebrali con presenza anche di ernie intraspongiose tipo Schmorl (→). Calcificazioni dell'aorta addominale.

calcificazione vascolare nella uremia

Vaso sanguigno
con calcificazione



Calcificazione cardiovascolare (CV)



Calcificazione estesa nella porzione media e distale dell'arteria coronaria anteriore sinistra (donna di 70 anni affetta da nefropatia allo stadio terminale)

Riprodotta per concessione da Raggi P et al. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:695–701

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA I.R.C.

APPARATO

CARDIOVASCOLARE

Ipertensione

Cardiomiopatia

Pericardite

Calcificazioni vascolari

APPARATO

POLMONARE

Versamenti pleurici

Edema polmonare

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA I.R.C.

APPARATO

CARDIOVASCOLARE

Ipertensione

Cardiomiopatia

Pericardite

Calcificazioni vascolari

APPARATO POLMONARE

Versamenti pleurici

Edema polmonare

SISTEMA EMOPOIETICO

Anemia

Alterazioni piastriniche

Alterazioni coagulazione

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA I.R.C.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Ipertensione
Cardiomiopatia
Pericardite
Calcificazioni vascolari

APPARATO POLMONARE

Versamenti pleurici
Edema polmonare

SISTEMA EMOPOIETICO

Anemia
Alterazioni piastriniche
Alterazioni coagulazione

SISTEMA OSTEOMUSCOLARE

Osteodistrofia
Miopatia

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA I.R.C.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Ipertensione
Cardiomiopatia
Pericardite
Calcificazioni vascolari

APPARATO POLMONARE

Versamenti pleurici
Edema polmonare

SISTEMA EMOPOIETICO

Anemia
Alterazioni piastriniche
Alterazioni coagulazione

SISTEMA OSTEOMUSCOLARE

Osteodistrofia
Miopatia

SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Neuropatia periferica

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Depressione, amnesia
Stato confusionale
Coma

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA I.R.C.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Ipertensione
Cardiomiopatia
Pericardite
Calcificazioni vascolari

APPARATO POLMONARE

Versamenti pleurici
Edema polmonare

SISTEMA EMOPOIETICO

Anemia
Alterazioni piastriniche
Alterazioni coagulazione

SISTEMA OSTEOMUSCOLARE

Osteodistrofia
Miopatia

SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Neuropatia periferica

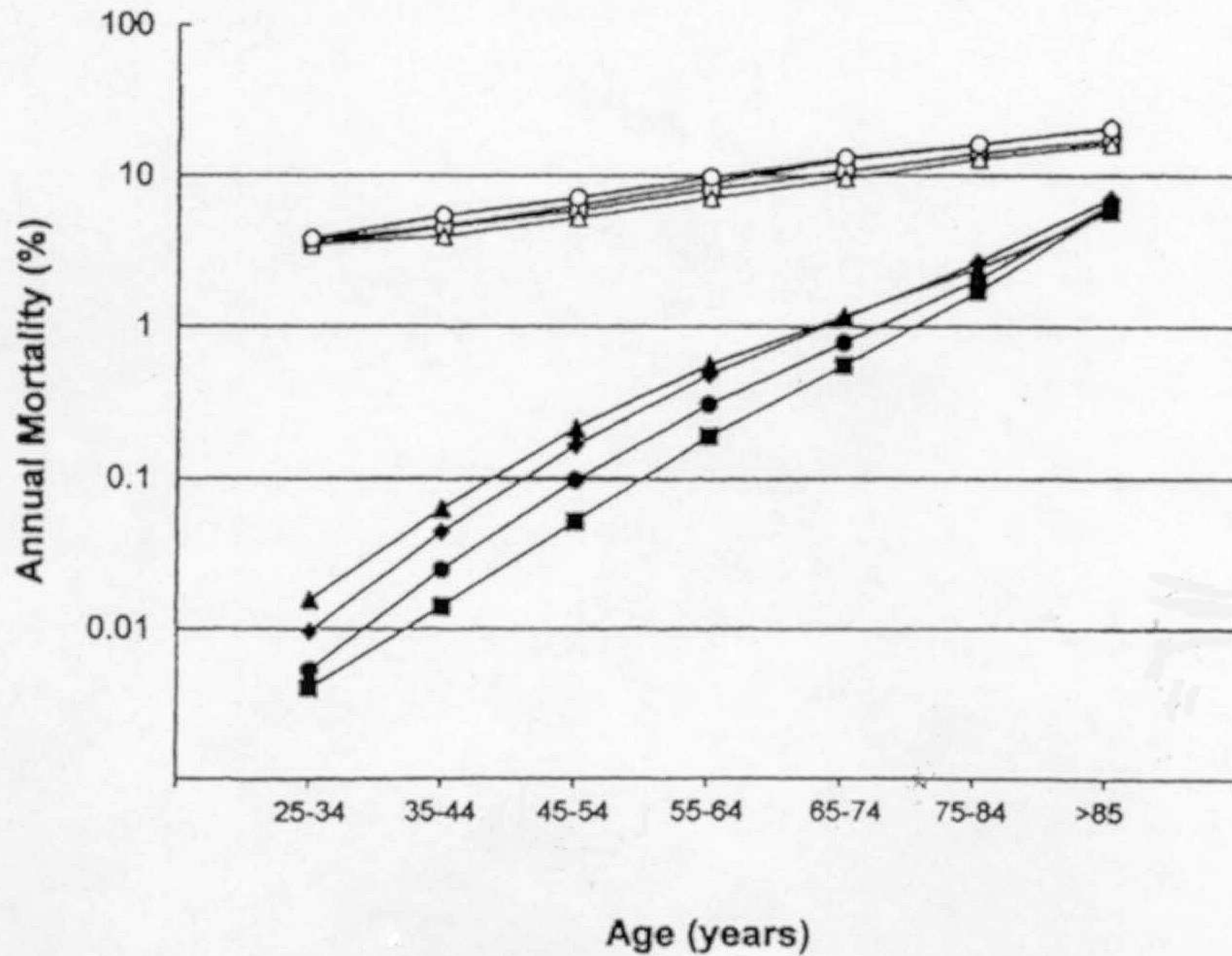
SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Depressione, amnesia
Stato confusionale
Coma

APPARATO GASTROENTERICO

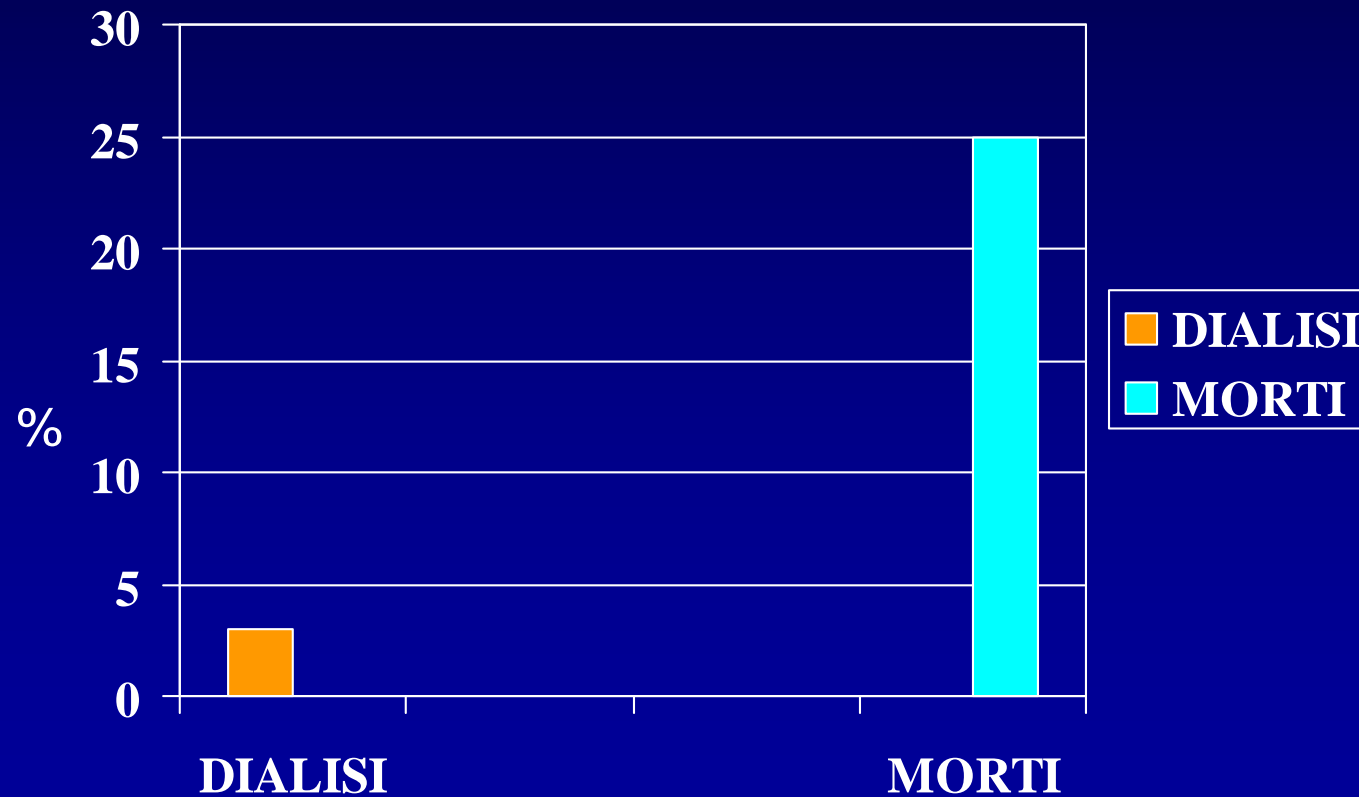
**Anoressia, nausea
Vomito
Gastrite, ulcera
Emorragia**

**CUTE
Prurito**



LONGITUDINAL FOLLOW-UP AND OUTCOMES AMONG A POPULATION WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN A LARGE MANAGED CARE ORGANIZATION

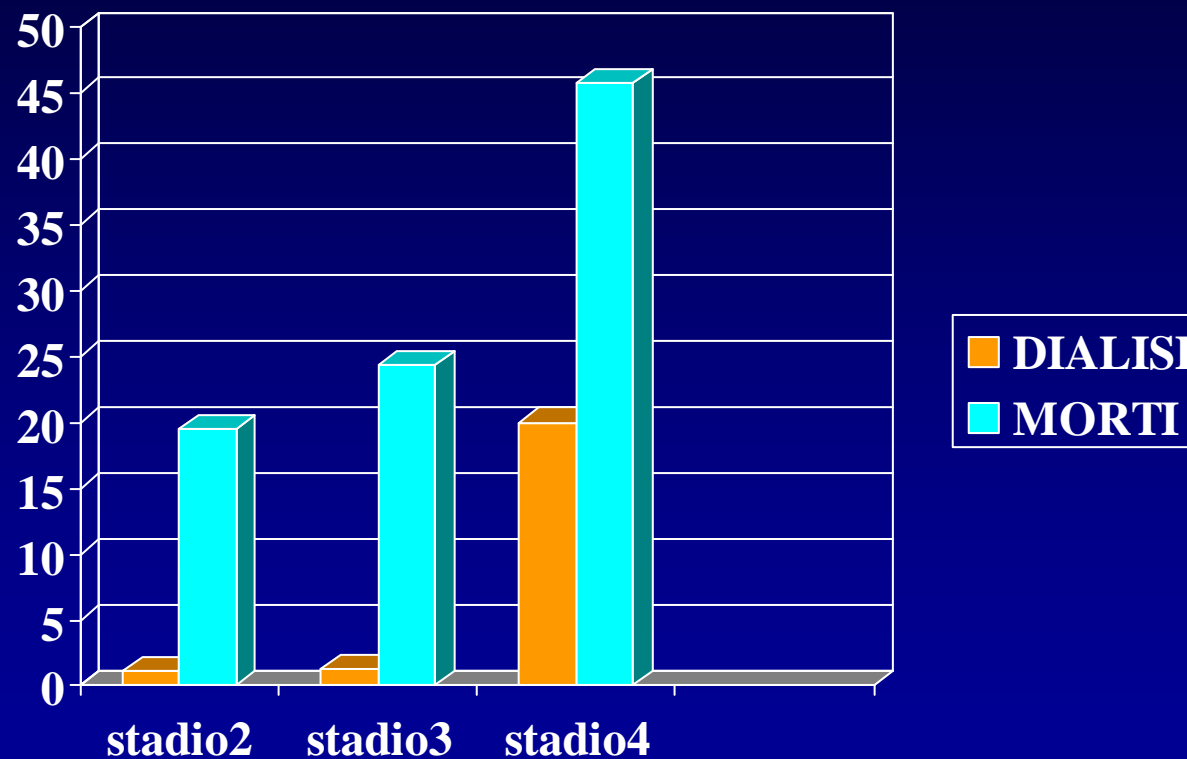
- * 28.000 pazienti
- * GFR 90-30 ml/min
- * Follow-up : 5.5 anni



KEITH D et al - ARCH INTERN MED 2004

LONGITUDINAL FOLLOW-UP AND OUTCOMES AMONG A POPULATION WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN A LARGE MANAGED CARE ORGANIZATION

KEITH D et al - ARCH INTERN MED 2004

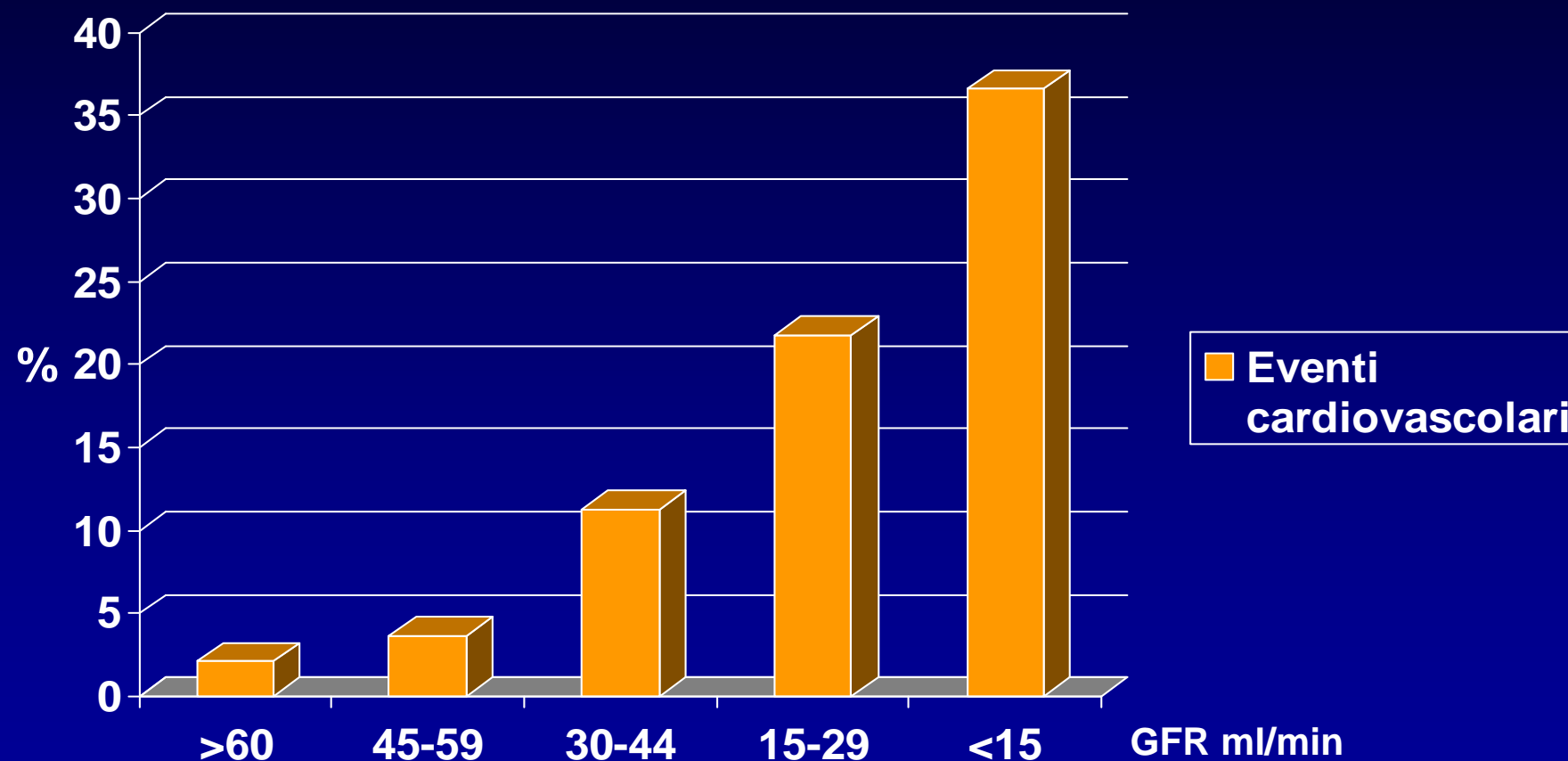


Stadio 2 : VFG 60-90; Alb+

Stadio 3 : VFG 30-60

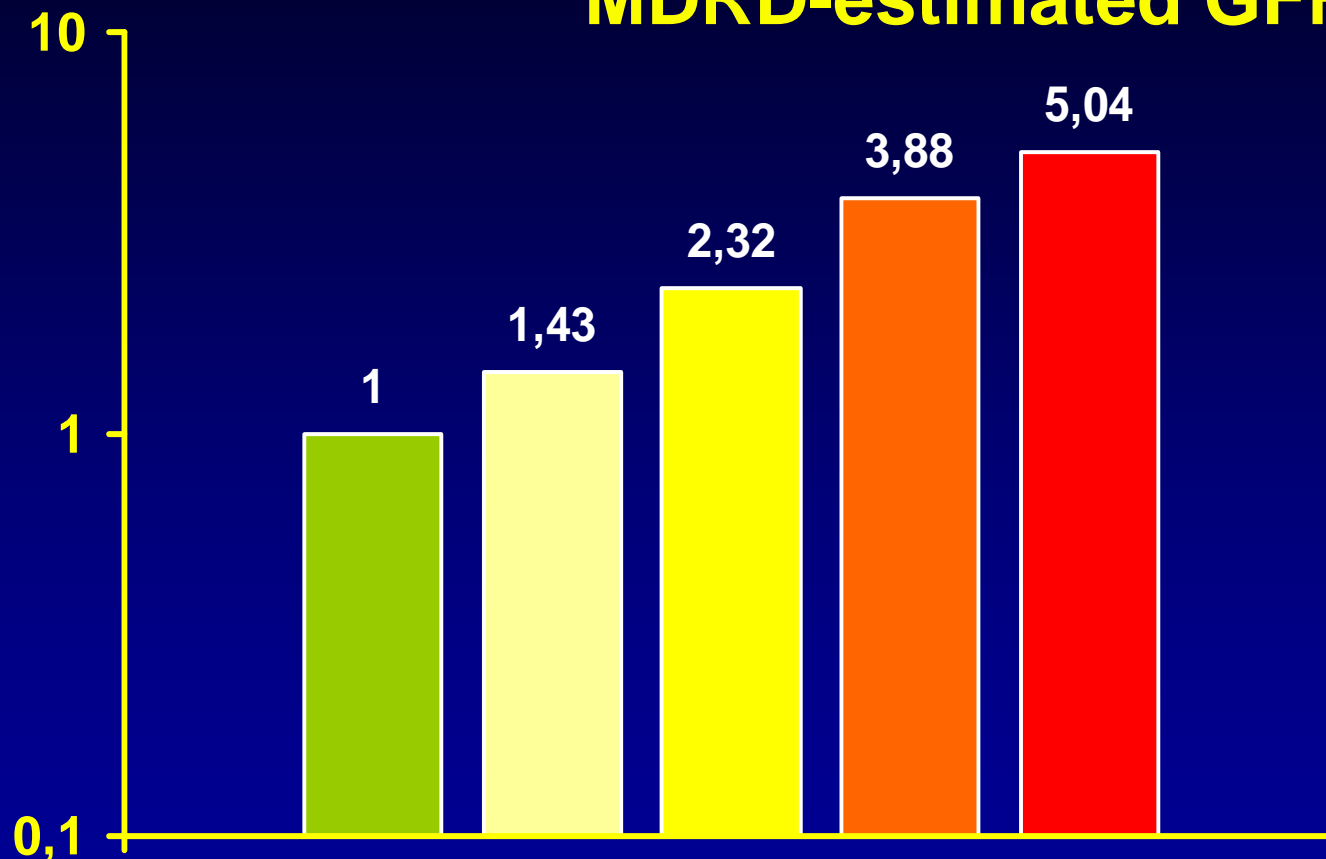
Stadio 4 : VFG 15-30

Eventi cardiovascolari (per 100 persone/anno) in relazione al grado di funzione renale



A.S. Go , et al, N Engl J Med 2004

10-y Relative Risk of Cardiovascular Mortality by MDRD-estimated GFR



GFR

> 90

80-90

70-80

60-70

< 60

adjusted for age, sex, conventional risk factors,
Hcy, CRP, vWF, sVCAM-1, *microalbuminuria*,
prior cardiovascular disease

Henry, *KI* 2002;
Sarnak, *Circ* 2003

MALATTIE RENALI CRONICHE QUALI CAUSA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI

1. I Pazienti con malattie renali croniche devono essere considerati “ad alto rischio” per la comparsa di malattie cardiovascolari
2. Una riduzione anche modesta della funzione renale è fattore di rischio per aumentata mortalità cardiovascolare
3. Questo elevato rischio cardiovascolare è dovuto all’aggiungersi ai fattori di rischio “tradizionali” già spesso presenti in questi pazienti (ipertensione, dislipidemia, fumo, diabete) di fattori di rischio “specifici” dovuti alla malattia renale cronica

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI DELLE MALATTIE RENALI CRONICHE

- Stress ossidativo
- Infiammazione cronica
- Iperattività sistema R-Angiotensina
- > Fosforemia
- > livelli di Omocisteina
- > livelli di ADMA (Dimetil Arginina Asimmetrica)
- Anemia
- Tossine uremiche (?)

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

Insufficienza renale cronica

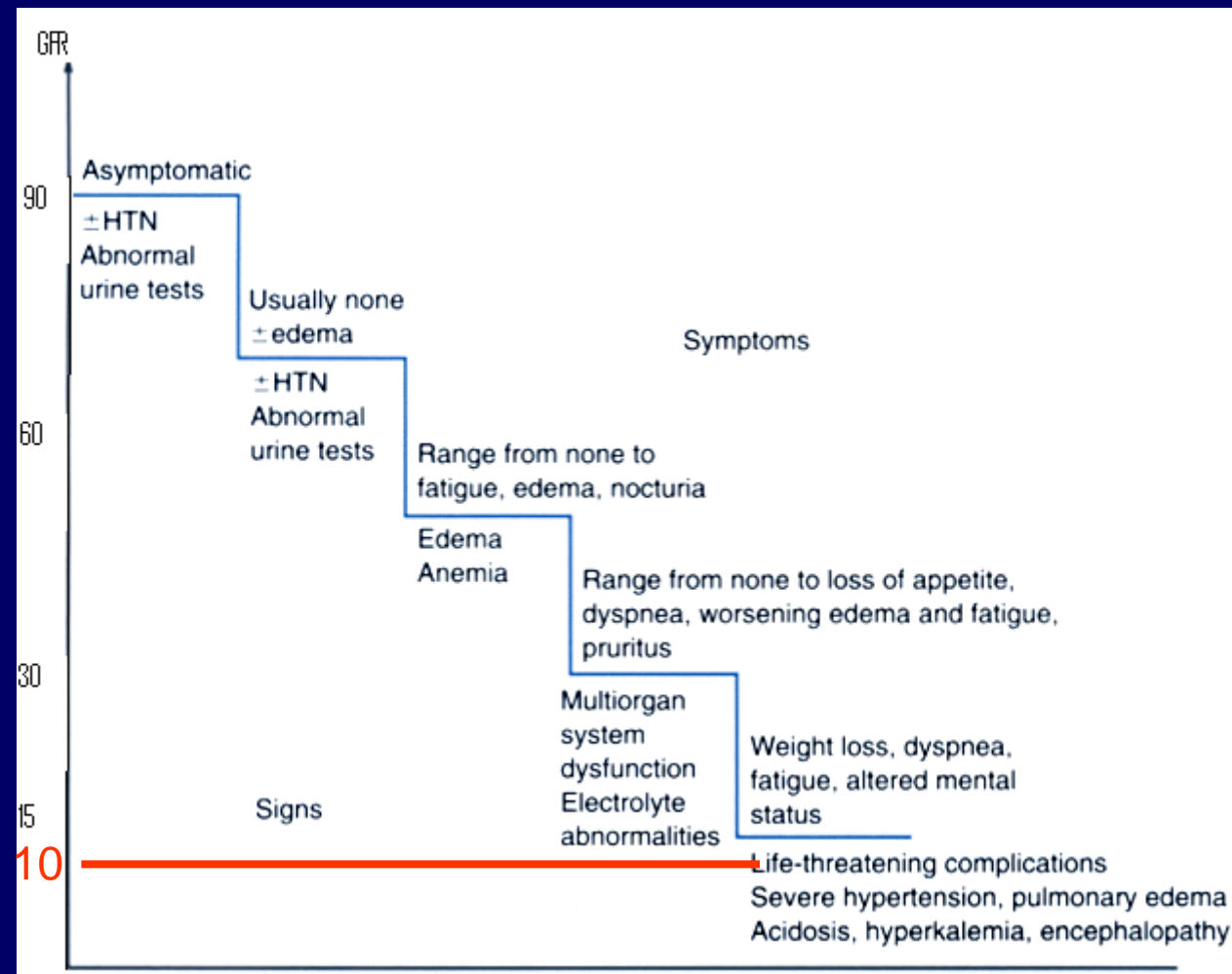
Terapia conservativa :

- dieta ipoproteica
- ottimale controllo della pressione arteriosa
- abolizione fumo
- controllo lipidi
- correzione anemia
- correzione alterazioni metabolismo fosfo-calcico
- correzione potassio
-

Insufficienza renale cronica

Terapia conservativa : obiettivi

- Rallentare progressione insuff. Renale
- Ridurre complicanze



Terapia Sostitutiva della Insufficienza Renale Cronica

- DIALISI : - Emodialisi
- Dialisi Peritoneale

-TRAPIANTO DI RENE

INSUFFICIENZA RENALE



UREMIA



DIALISI



TRAPIANTO

- EMODIALISI
- DIALISI PERITONEALE

Dialisi

La dialisi è una metodica di “depurazione” dell’organismo realizzata mediante l’utilizzo di membrane semipermeabili e di apposite soluzioni (liquido “dializzante”)

A. Emodialisi

B. Dialisi Peritoneale

LA DIALISI

- DIALISI EXTRA-CORPOREA
O EMODIALISI
- Depurazione del sangue per diffusione o convezione attraverso una membrana artificiale extra-corporea
- DIALISI INTRA-CORPOREA
O PERITONEALE
- Depurazione del sangue per diffusione attraverso una membrana naturale intra-corporea (Peritoneo)

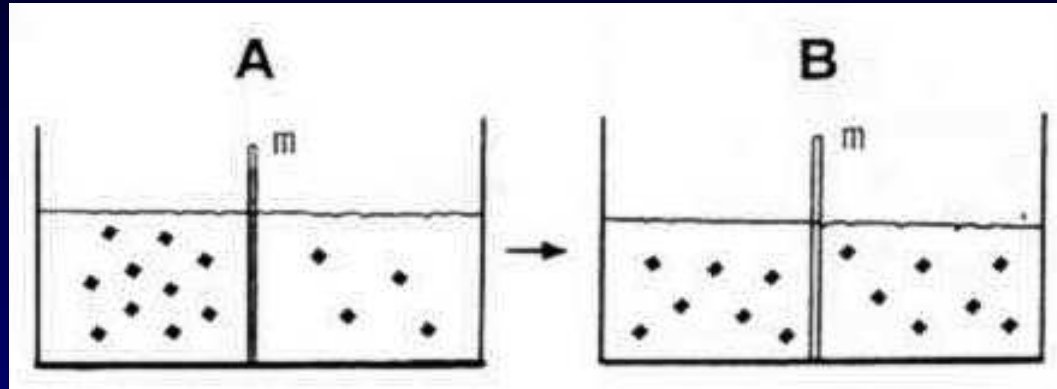
IRC: terapia sostitutiva

Obiettivi della depurazione extracorporea sono:

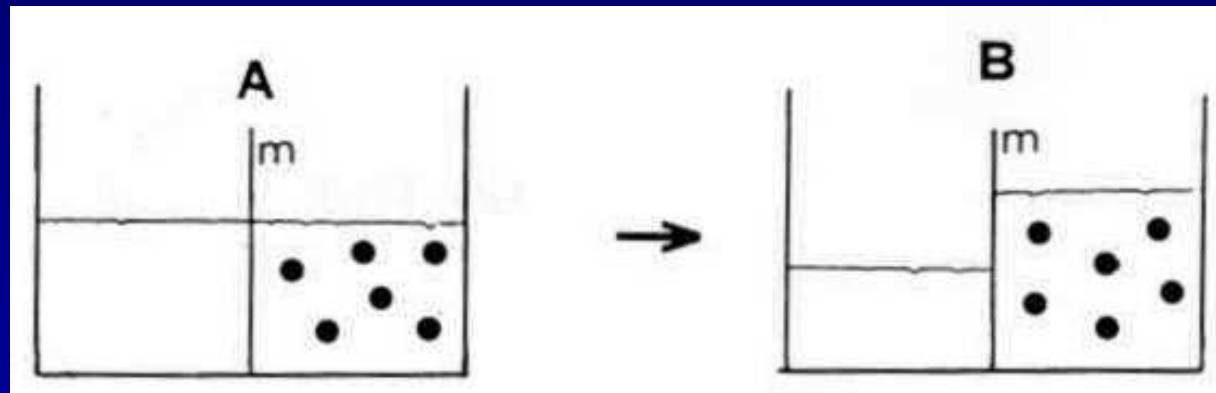
- Depurazione dalle sostanze tossiche
- Correzione dell' equilibrio idro-elettrolitico
- Correzione dell' equilibrio acido-base

PRINCIPI DI DIALISI

DIFFUSIONE



OSMOSI



LEGENDA:

- A = Situazione di partenza
- B = Equilibrio
- M = Membrana Semipermeabile

Il Rene Artificiale

1. Il filtro dializzatore

**Membrana dializzante
con superficie di 1- 1,5 m²**

- **Derivata dalla cellulosa
(cuprophan)**
- **Sintetica
(polisulfone, poliacrilonitrile,
etilenvinilalcol, ecc)**



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

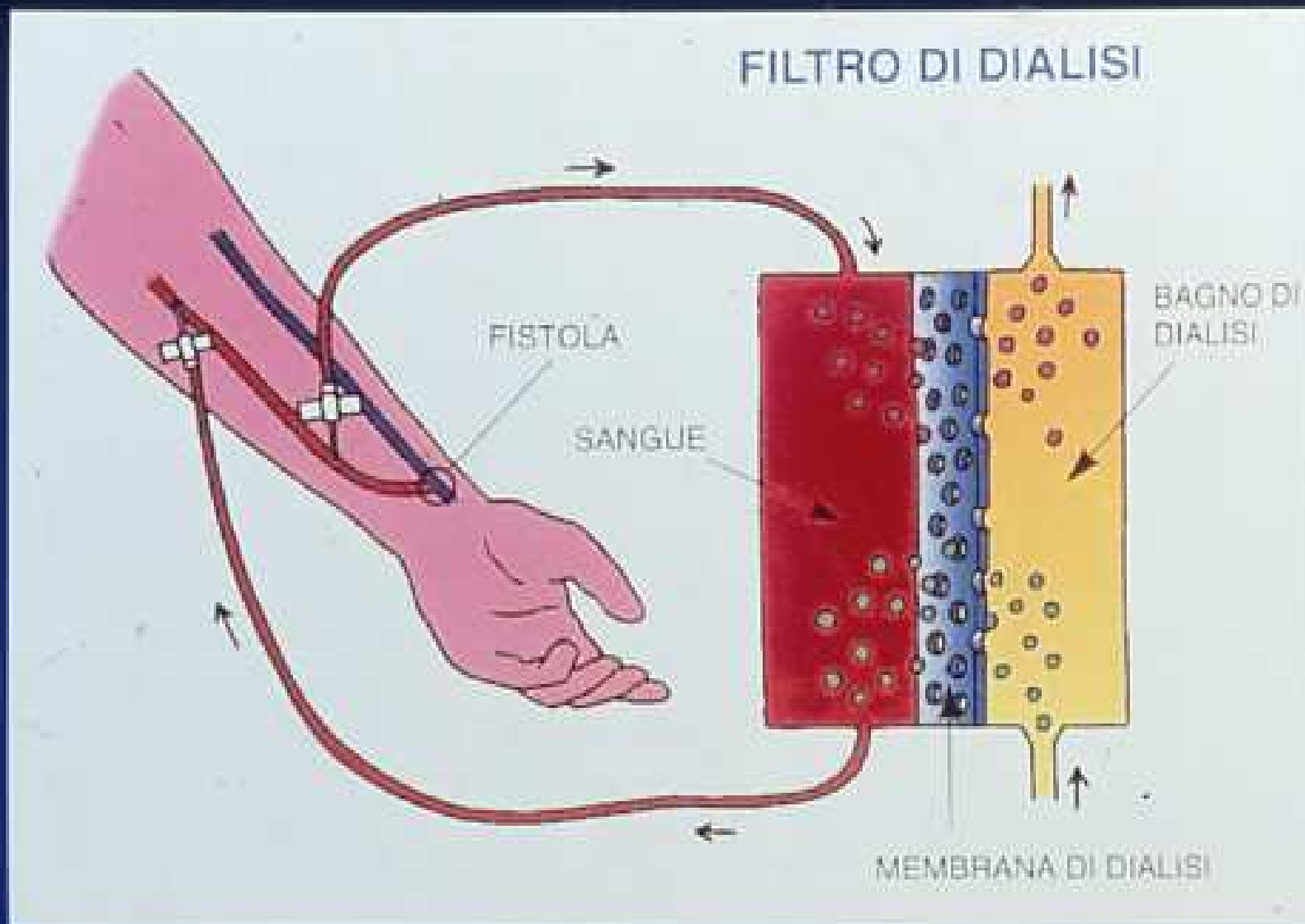
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

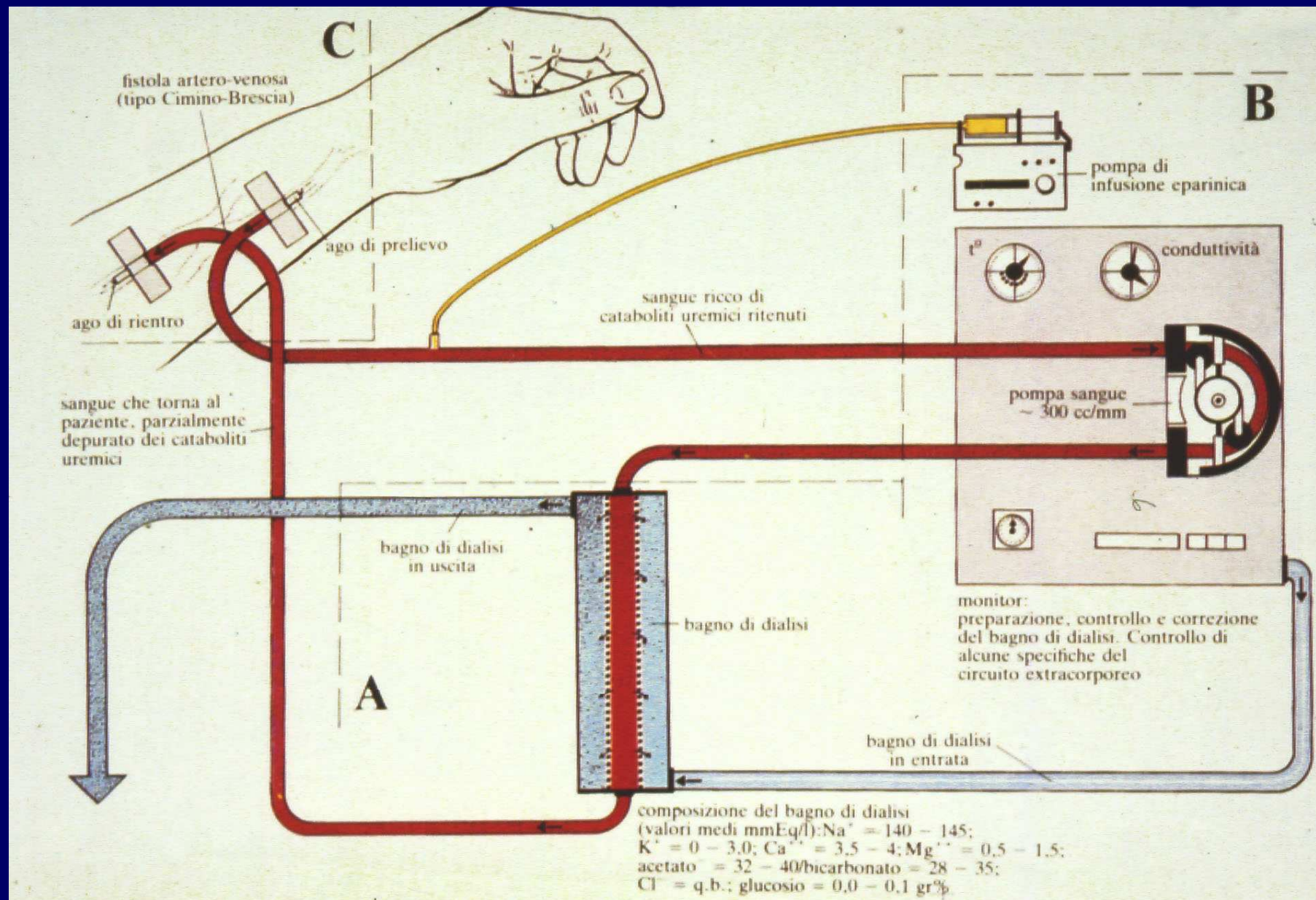
DIALISATO

SANGUE



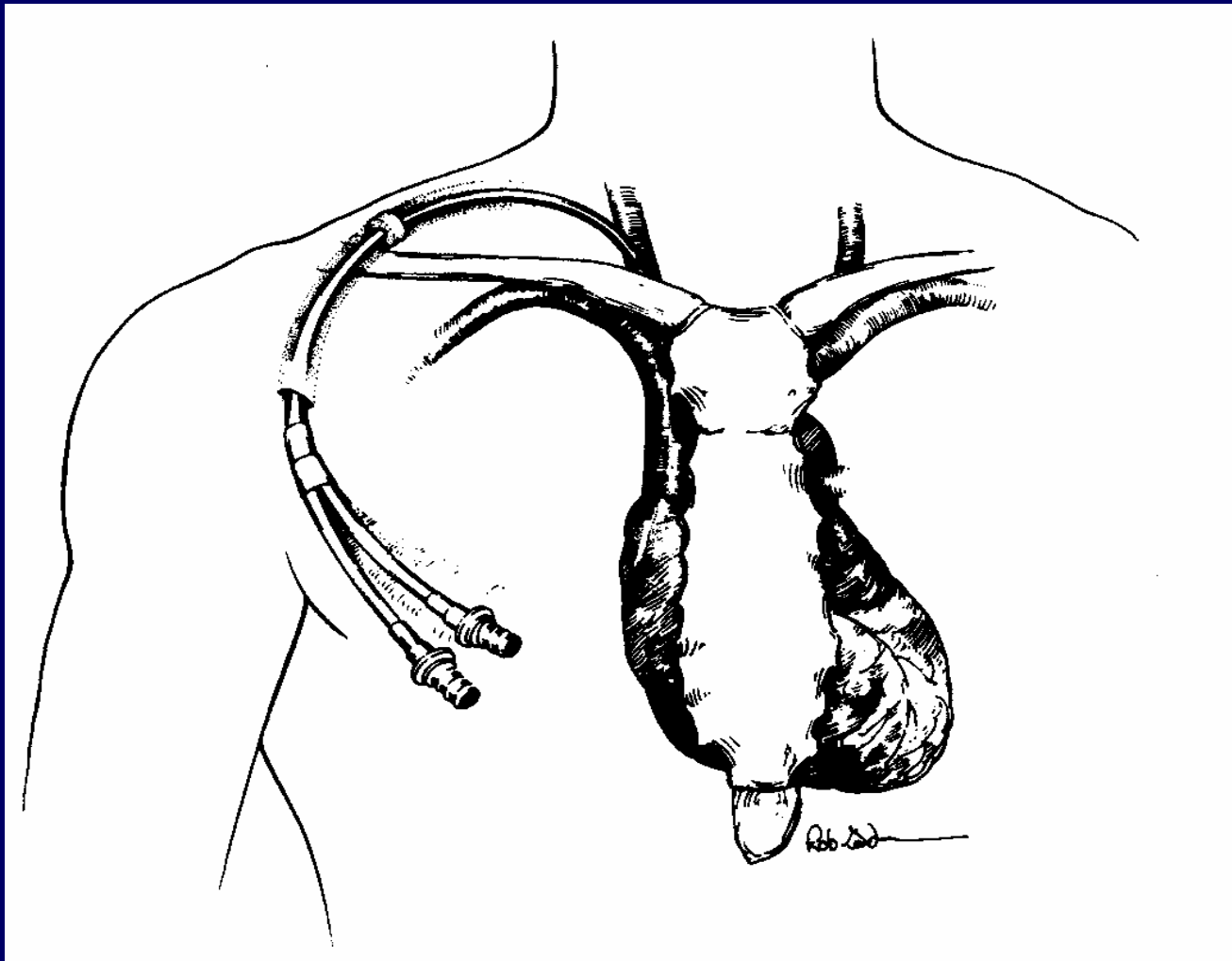
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!





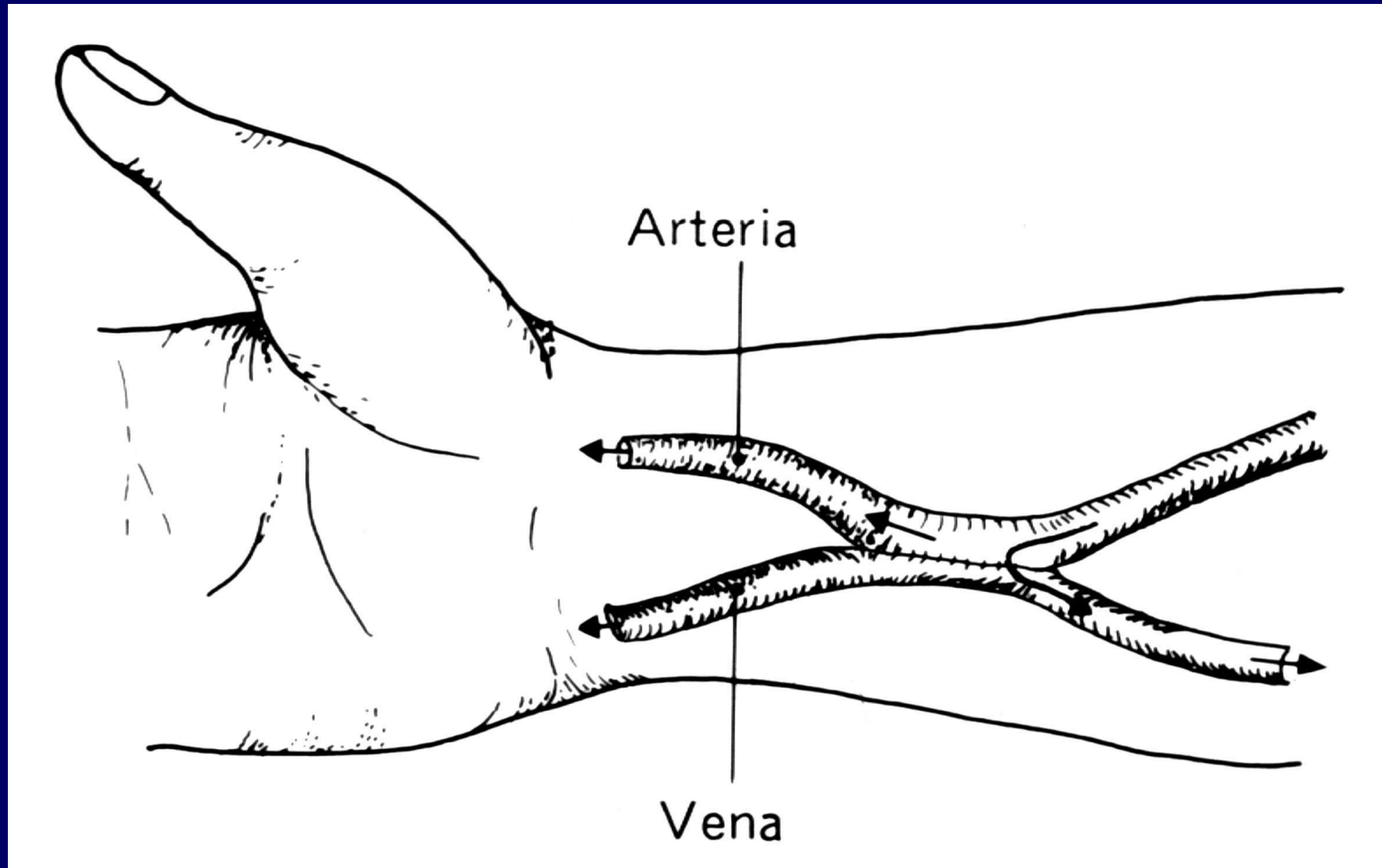
Accesso Vascolare

2) Permanente: Catetere venoso centrale

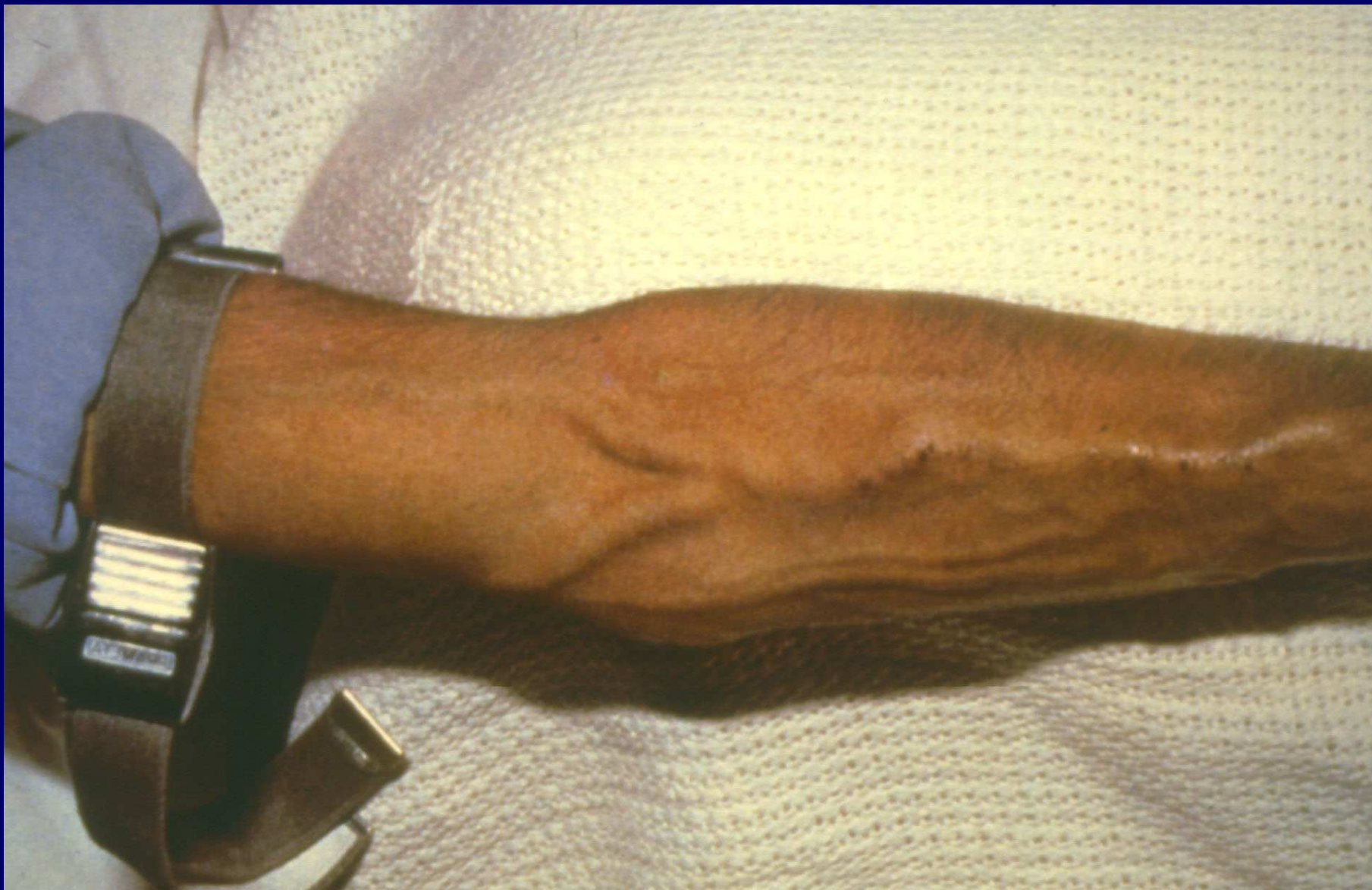


Accesso Vascolare

2) Permanente: Fistola Artero-Venosa



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



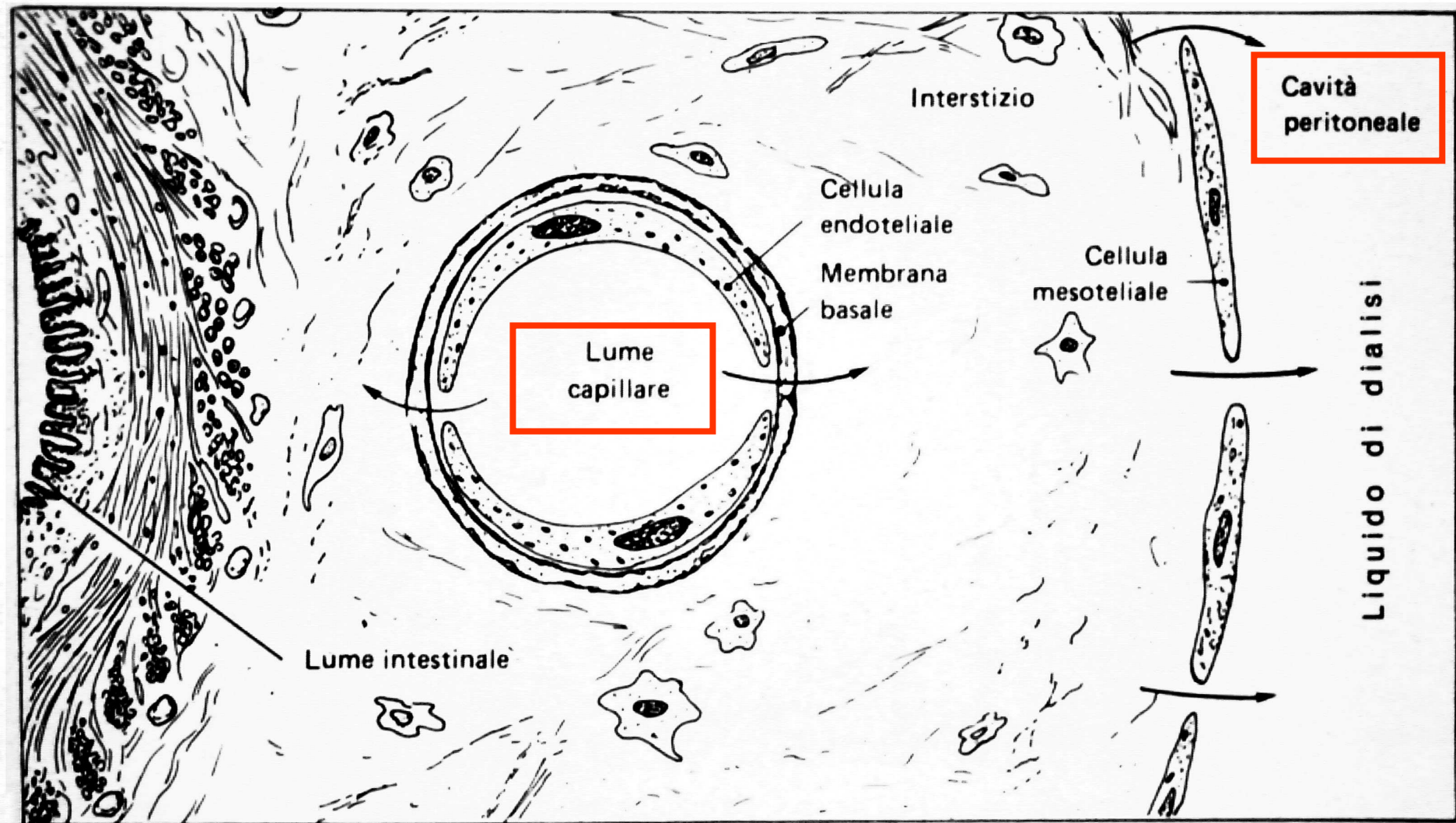
NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

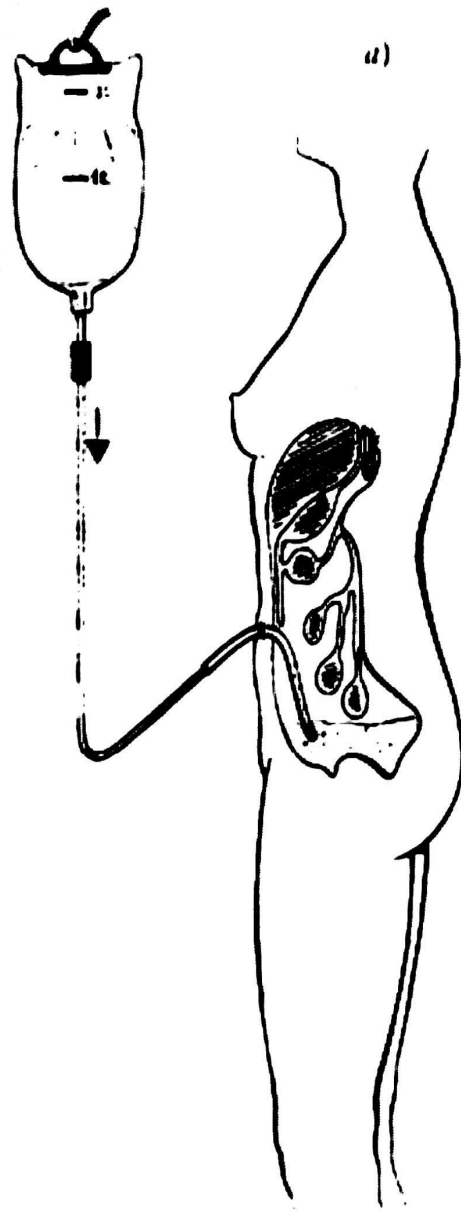
Applicazione della Emodialisi

- **Schemi di trattamento**
 - 3 volte alla settimana
 - 3-4 ore per seduta emodialitica

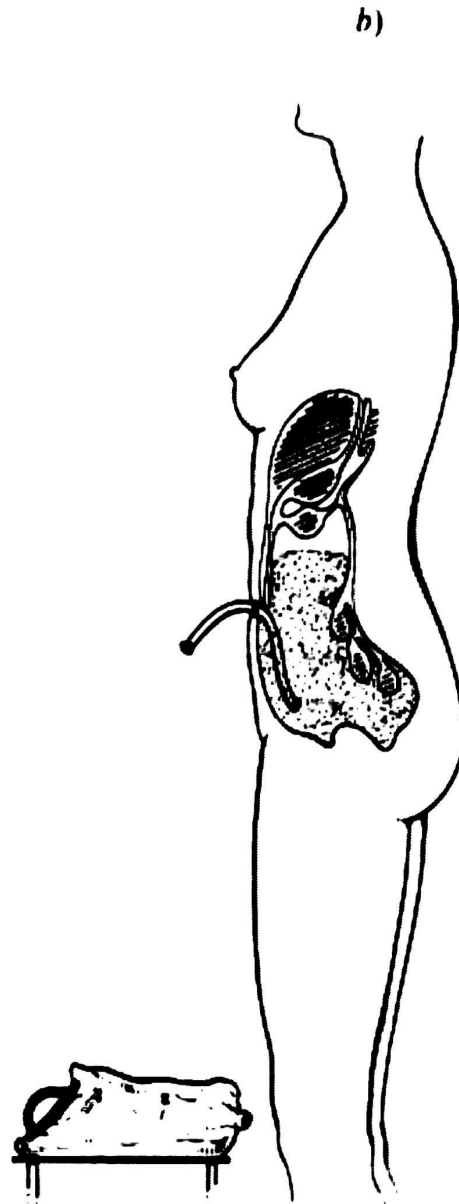
Dialisi Peritoneale

Metodica depurativa che utilizza la membrana Peritoneale per il passaggio di sostanze patologicamente ritenute dal sangue ad una soluzione sterile introdotta nel cavo peritoneale

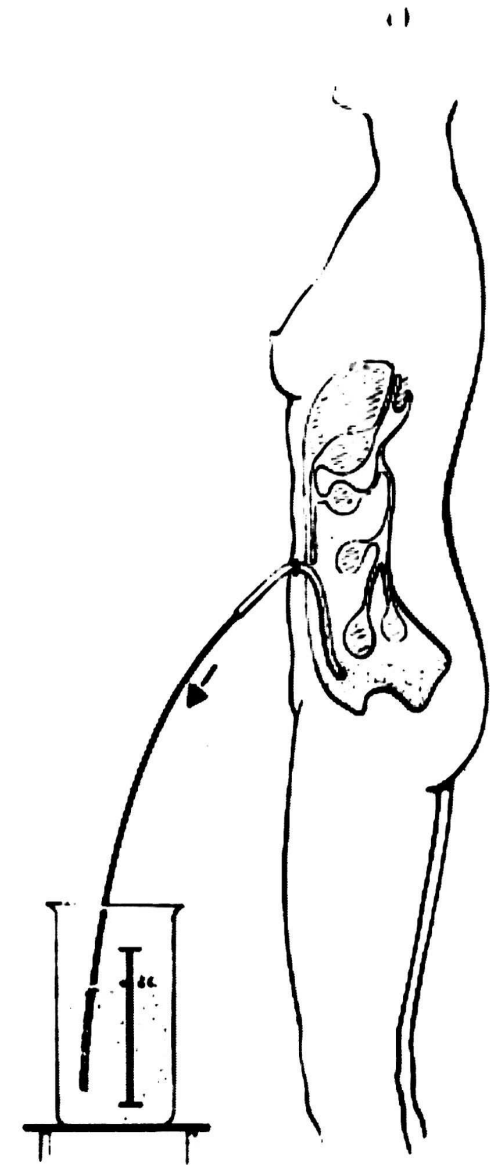




fase di riempimento
durata media 5-10 min

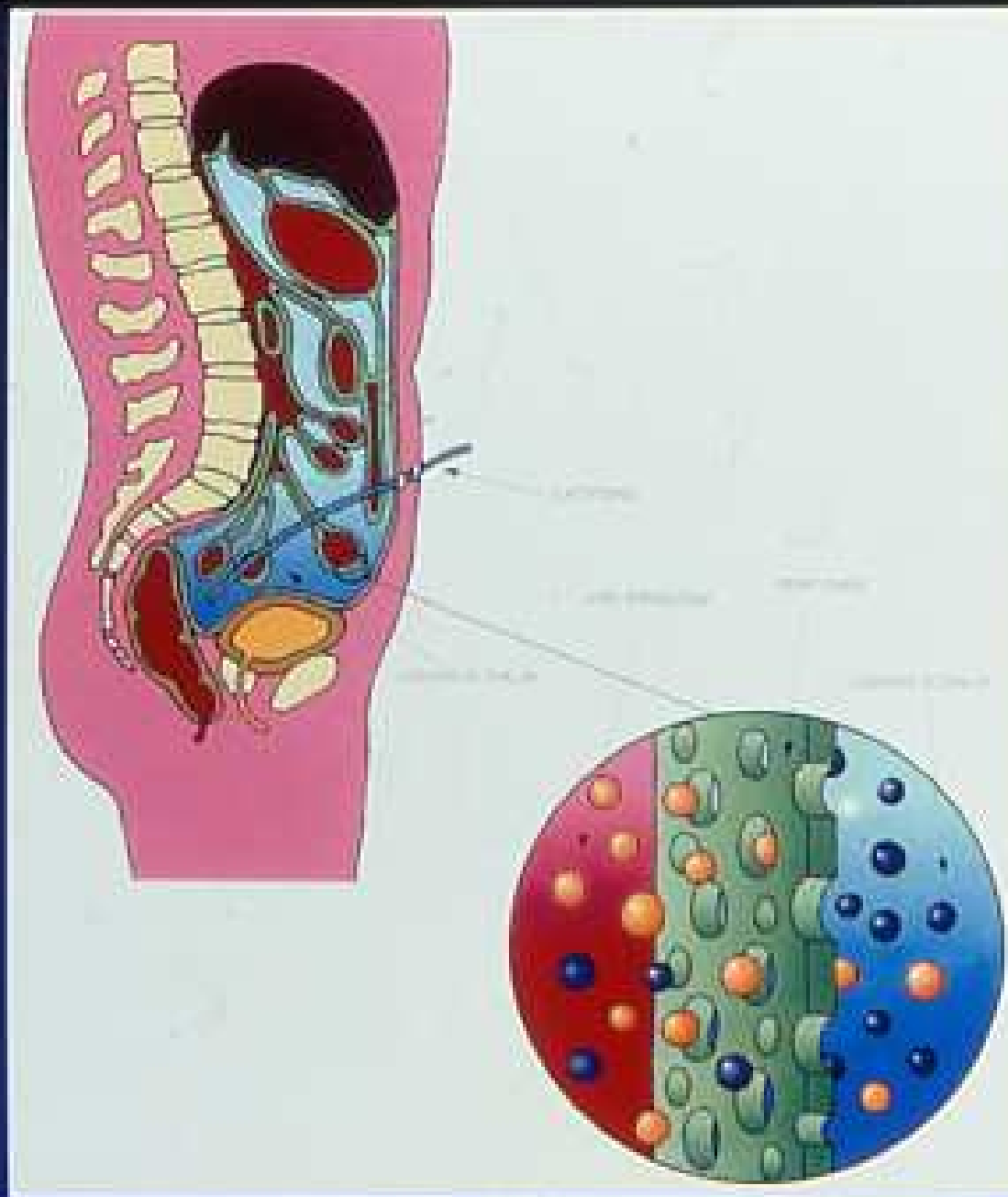


fase di permanenza
durata media in IPD = 5-20 min
CAPD = 4-6 ore



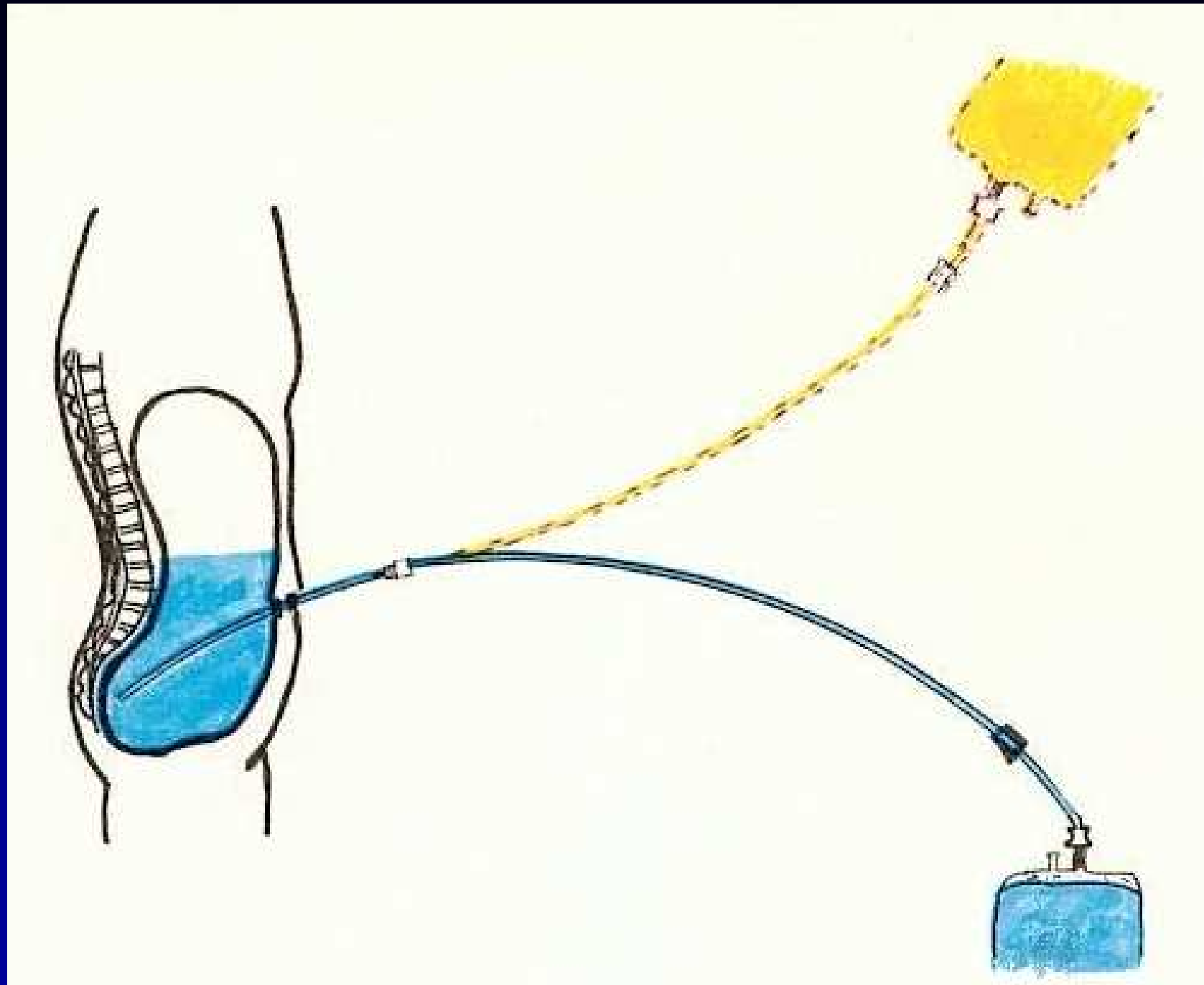
fase di scarico
durata media variabile ma
generalmente 10-20 min

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!

NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!



NON STAMPARE!!! VIETATA LA VENDITA!! NON STAMPARE!!!